



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія

№ 3 (37)

вересень 2015 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент НАМН
України
Наталія Харченко

**Последипломная подготовка
врача-гастроэнтеролога
в Украине: современные
тенденции на пути
к европейским стандартам**

Читайте на сторінці **7**



Доктор медицинских наук,
профессор
Галина Фадеенко

**Антихеликобактерная
терапия: современные
проблемы и тенденции**

Читайте на сторінці **25**



Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

**Современные подходы
к диагностике и лечению
алкогольного гепатита**

Читайте на сторінці **27**



Доктор медицинских наук,
профессор
Юрій Степанов

**Сонографічні
та ендоскопічні ресурси
в діагностиці хвороб
органів травлення
в Україні**

Читайте на сторінці **34**



Доктор медицинских наук,
профессор
Лілія Бабінець

**Хронічний біліарний
панкреатит:
етіологічні аспекти,
патогенетичні механізми**

Читайте на сторінці **44**

Комплексне рішення при кислотозалежних захворюваннях¹

- Впливає на різні ланки патогенезу
- Попереджує розвиток рецидивів і ускладнень
- Суттєво скорочує тривалість курсу лікування

ПЕРІОДИЧНА ПЕЧІЯ

(рідше 2 разів на тиждень)²



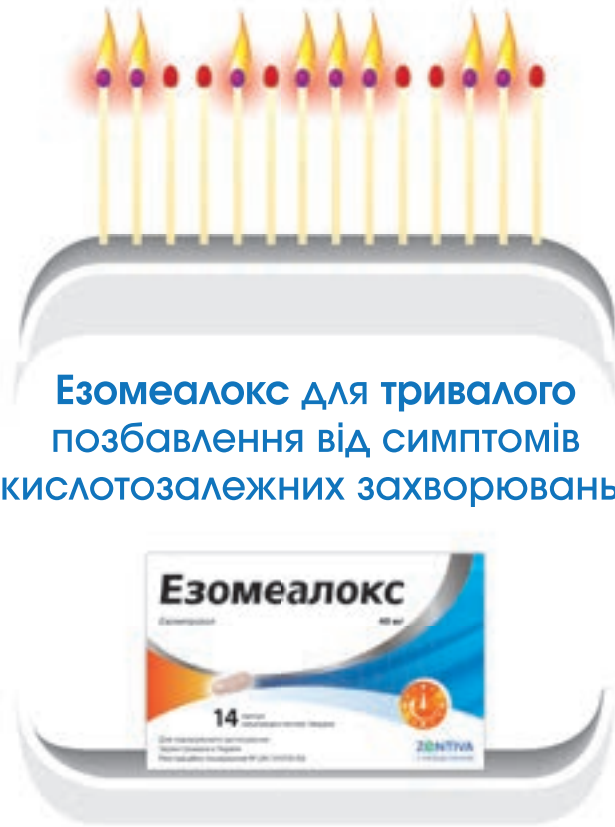
**Маалокс[®] для швидкого
позбавлення від симптомів
кислотозалежних захворювань⁴⁻⁶**

Маалокс[®]. Спосіб застосування.⁸

Через 1–1,5 години після їди
або у випадку виникнення болю:
1–2 таблетки розсмоктати або розжувати.

ГЕРХ

(печія 2 або більше разів на тиждень
протягом 4 тижнів або довше)^{2,3}



**Езомеалокс для тривалого
позбавлення від симптомів
кислотозалежних захворювань⁷**

Езомеалокс. Спосіб застосування при ГЕРХ.⁹

- Ерозивний рефлюкс-езофагіт:
40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів
 - Тривале лікування рецидивів у пацієнтів
з вилікуваним езофагітом: 20 мг 1 раз на добу
 - Симптоматичне лікування ГЕРХ:
20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту
- Капсулу можна ковтнути цілком, розчинити в 100 мл
води або ввести через назогастральний зонд.

Спосіб застосування та дози препарату Езомеалокс. 20 мг 1 раз на добу: довготривале лікування рецидивів у пацієнтів із вилікуваним езофагітом; симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (курс: 4–8 тижнів). 20 мг 2 рази на добу в комбінованій терапії впродовж 7 днів: лікування виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаної з *Helicobacter pylori*; запобігання рецидивам пептичних виразок у хворих на виразки, спричинені *Helicobacter pylori*. 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів: лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту, продовження лікування після внутрішньовенної терапії для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки. 40 мг 2 рази на добу: лікування синдрому Золлінгера–Еліссона.⁹

¹ Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Сонетная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 4. — С. 238–240. ² Moraes-Filho JPP et al., Am J Gastroenterol. 2002; 97: 241–8. ³ Клинический протокол надання медичної допомоги хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. ⁴ Bertrand J. Rev Med Tours. 1976; 10: 1265–70. ⁵ Faaij RA et al., Alim Pharm Ther. 1999; 13: 1605–10. ⁶ Fortran JS et al., N Engl J Med. 1966; 274: 921–7. ⁷ Johansson F et al., Scand J Gastroenterol. 2003; 38: 347–53. ⁸ Інструкція для медичного застосування препарату Маалокс[®] № 20. Наказ МОЗ України № 149 від 26.02.2014. РЛН № UA/1076/03/01 від 01.03.2011. ⁹ Інструкція для медичного застосування препарату Езомеалокс. Наказ МОЗ України № 483 від 10.07.2014. РЛН № UA/13167/01/01, № UA/13167/01/02 від 09.08.2013. Езомеалокс. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТС A02B C05. Показання. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. У комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*. Лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Продовження лікування після внутрішньовенної терапії для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки. Лікування синдрому Золлінгера–Еліссона. Протипоказання. Відомо підвищена чутливість до езомепразолу, до замінених бензimidазолів або до інших компонентів препарату. Езомепразол не слід застосовувати разом з атазанавіром, нефінавіром. Дітячий вік до 12 років. Побічні реакції. Лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Реакції гіперчутливості, наприклад, підвищення температури тіла, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок. Периферичний набряк; гіпокатріємія; гіпомagneмія; важка гіпомagneмія, що може корелювати з гіпокальціємією. Безсоння; збудження, сплутаність свідомості, депресія; агресія, галюцинації. Головний біль; слабкість, парестезія, сонливість; порушення смаку. Нечіткість зору. Запаморочення. Бронхоспазм. Біль в животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання; сухість в роті; стоматит, шлунково-кишковий кандидоз. Підвищений рівень печінкових ферментів; гепатит з жовтяницею або без неї; печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з раніше існуючим захворюванням печінки. Дерматит, свербіж, висипання, кропив'янка; алопеція, фоточутливість; мультиформна еритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). Артралгія, міалгія; м'язова слабкість. Інтерстиціальний нефрит. Гінекомастія. Загальне нездужання, підвищена пітливість. Відпускється за рецептом лікаря. Маалокс[®] — реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Езомеалокс — інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua SAUA.MAA.15.09.0263

Спазмомен®

Отілонію бромід, 40 мг

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

Інформація*
щодо застосування препарату
СПАЗМОМЕН®

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

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

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

Побічні реакції. Препарат не спричинює атропіноподібних побічних дій. Були поодинокі повідомлення про реакції гіперчутливості, включаючи, шкірні висипання, свербіж, кропив'янку у постмаркетинговому періоді. Крім цього, були повідомлення про наступні побічні реакції: Нервова система: запаморочення. Травний тракт: нудота, біль у животі. Загальні порушення: загальна слабкість.

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він не призначений для застосування пацієнтам з дефіцитом лактази, галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Невідомо.

* За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® від 05.04.13 №274.

Виробник – Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін Хемі/ А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні – Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

Р. П. МОЗ України № UA/7146/01/01. Інформація про рецептурний лікарський засіб.

Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

1. Battaglia G. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 1998; 12(10):1003-10

2. Clave P. et al.; Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2011;34(4):432-42

Спазмомен®

Отілонію бромід • Спазмолітик

30 таблеток, вкритих оболонкою

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

UKRAINE
BERLIN-CHEMIE



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Спазмомен®

30 таблеток, вкритих оболонкою

С. Евангеліста, департамент доклінічних досліджень, Menarini Ricerche SpA, м. Флоренція, Італія

Переваги довготривалої терапії синдрому подразненого кишечника

Синдром подразненого кишечника (СПК) – хронічне захворювання циклічної природи, що характеризується повторенням симптомів. Як стартову терапію пацієнтам із СПК призначають короткий курс лікування; ефективність останнього є додатковим свідченням на користь діагнозу СПК. У пацієнтів із симптомами, що повторюються, слід застосовувати довготривалу терапію. Клінічні дослідження з традиційними і новими препаратами продемонстрували зменшення симптомів порівняно з плацебо. У багатьох пацієнтів це покращення підвищувалося зі збільшенням тривалості лікування; водночас спостерігалася висока частота рецидивів (40-50% після припинення лікування). Проте рецидив не завжди виникає безпосередньо після відміни терапії. Нещодавно отримані результати досліджень з отилонію бромідом або психотерапією свідчать про те, що завдяки різним фізико-хімічним властивостям препаратів і психосоматичному впливу захворювання не всі підходи до лікування є однаково ефективними порівняно з плацебо. Результати клінічних досліджень СПК із застосуванням різних методів лікування, що призначаються з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта, демонструють необхідність циклічного лікування для протидії природному перебігу захворювання.

Природний перебіг захворювання

Щоб визначити, якого лікування потребують пацієнти із СПК, необхідно згадати природний перебіг захворювання. Це питання вивчалось у численних дослідженнях. Шведська група дослідників використовувала валідований опитувальник для оцінки перебігу СПК у більш ніж 1 тис. пацієнтів із симптомним СПК [1]. Повторно опитувальник застосовувався через 1 і 7 років, і в обох точках часу понад 50% пацієнтів все ще мали симптоми СПК (рис. 1). Ще у 25% хворих спостерігалися менш виражені прояви захворювання, у решти учасників симптоми не визначалися. Такі ж результати було отримано в дослідженні за участю 1365 пацієнтів – мешканців провінції Олмстед (США), з яких у 166 мав місце СПК [2]. У цьому випадку спостереження тривало 12 років, і знову лише у чверті пацієнтів симптоми були відсутні, решта продовжувала страждати від проявів захворювання. У міжнародному дослідженні спостерігали за змінами симптомів у більш короткий проміжок часу (12 тиж.) [3]. Використовуючи інтерактивну телефонну лінію, пацієнти щоденно повідомляли про свої симптоми. Присутність і тривалість окремих симптомів і їх одночасну появу визначили загалом у 59 хворих на СПК. Провідні симптоми, такі як біль, здуття і зміни консистенції випорожнень, були присутні приблизно у 20% днів. Середня тривалість симптомів становила 5 днів для болю і здуття та 1-2 дні для інших симптомів. Ці результати підтвердилися у великому європейському дослідженні, яке продемонструвало, що пацієнти із СПК мають симптоми приблизно чверть днів на місяць [4]. Ford і співавт. [5] повідомили про те, що 3-поміж 1402 пацієнтів із проявами СПК на початку дослідження через 10 років стабільність симптоматики відмічали 29%, натомість у значної частини решти хворих провідні симптоми змінювались, розвивалася диспепсія або гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Стабільність симптомів була більш характерною для чоловіків і пацієнтів старшого віку.

Зміни симптомів упродовж 3 міс лікування і наступна частота рецидивів

Синдром подразненого кишечника, вочевидь, є хронічним захворюванням, проте стартовий терапевтичний підхід полягає в призначенні короткого курсу лікування (як правило, 3 міс), що в разі ефективності має додаткову цінність у підтвердженні

діагнозу. Зміни симптомів упродовж 3 міс лікування і частота рецидивів після його завершення вивчалися у численних дослідженнях різних препаратів. У нещодавньому дослідженні II фази у пацієнтів із СПК із закрепом (СПК-3) порівняно з плацебо агоніст гуанілатциклази С лінаклотид у всіх дозах, що призначалися, зменшував біль у животі, а також покращував інші кишкові симптоми. Дослідження проводилося за участі 420 хворих із СПК-3 і тривало 12 тиж. Протягом лікування симптоми поступово зменшувалися, проте за 2 тиж після закінчення лікування вони повернулися до початкового рівня [12]. Аналог простагландину E1 лубіпростон активує епітеліальні хлоридні канали. Препарат, схвалений FDA у 2008 р., вивчався в жінок із СПК-3. У тримісячному дослідженні III фази (n=463) лубіпростон продемонстрував ефективність порівняно з плацебо [13]. Проте після завершення 4-тижневого рандомізованого періоду відміни терапії, виконаної у всіх пацієнтів, які відповіли на лікування, за частотою збереження ремісії групи відміни (прийому плацебо) і продовження активного лікування статистично не відрізнялися (40 vs 38% відповідно) [14].

Ще в одному дослідженні пацієнти із СПК отримували спазмолітик отилонію бромід або плацебо впродовж 4 міс. Зменшення симптомів спостерігалось в обох групах, що було очікуваним. Проте терапевтична користь (різниця між покращенням між групами стосовно пацієнтів, які відповіли на лікування) для отилонію броміду зберігалася кожного місяця спостереження [15]. Аналогічна схема застосовувалася в іншому дослідженні; отримані результати показали значний позитивний вплив отилонію броміду на частоту болю і здуття – зазначені симптоми прогресивно зменшувалися упродовж лікування [9]. Це означає, що терапевтична користь не обмежується першими тижнями лікування, тож терапію отилонію бромідом доцільно продовжувати навіть у разі недостатнього початкового ефекту. З іншого боку, в дослідженнях СПК має місце значний ефект плацебо (як правило, 30-60%), що ускладнює оцінку терапевтичної користі й інтерпретацію отриманих результатів [7, 16, 17]. У двох метааналізах було продемонстровано, що суворі критерії включення і підвищена кількість відвідувань клініки є факторами, які зменшують ефект плацебо в клінічному дослідженні [16, 17]. Ураховуючи наявність психосоматичного компоненту СПК, налагодження довірливих

стосунків між лікарем і пацієнтом може мати позитивні результати. Як показано на рисунку 2, оцінка ефекту плацебо відповідно до тривалості дослідження дає параболічну криву з максимальною відповіддю на плацебо після 6-8 тиж і її чітким зменшенням після 12 тиж [7]. Таким чином, в плацебо-контрольованих дослідженнях СПК активна терапія повинна тривати довше, ніж 8 тиж, як це вказується після впровадження Римських критеріїв II [8].

В іншому дослідженні 623 пацієнтів рандомізували для лікування алосетроном (антагоністом серотонінових рецепторів 5-HT₃, що використовується при СПК з переважанням діареї – СПК-Д) або спазмолітиком мебеверином упродовж 3 міс [19]. Протягом 4 тиж спостереження після завершення курсу лікування симптоми поверталися в обох групах, частота рецидиву коливалась у межах 30-45%. Згідно з описаною вище концепцією природного перебігу СПК у пацієнтів, які залишилися у ремісії впродовж цього періоду, пізніше може спостерігатися рецидив або спонтанне покращення. Частота рецидиву також оцінювалася в німецькому дослідженні пацієнтів із СПК-3, які отримували агоніст 5-HT₄ тегасерод [20]. Дослідження проводилося за участю більш

ніж 300 пацієнтів; головним параметром, що характеризував ефективність і оцінювався щотижня, було зменшення симптомів протягом останнього тижня. Пацієнтам, які відповіли на 3-місячний курс терапії, препарат відміняли з подальшим спостереженням упродовж 1-2 міс. У разі рецидиву симптомів терапію призначали повторно [8]. Протягом періоду лікування симптоми поступово зменшувалися. Якщо лікування припиняли, симптоми поверталися, якщо його відновлювали – зменшувалися знову (рис. 3). Частота рецидивів у перший місяць припинення терапії перевищила 50%. На жаль, у цьому дослідженні відповідь на плацебо не враховувалася, що унеможлиблює оцінку реальної терапевтичної користі, отриманої впродовж періоду спостереження.

У цьому контексті привертає увагу вищезгадане дослідження OBIS з отилонію бромідом. Після 12 тиж лікування пацієнтів обох груп – активної терапії (n=82) і плацебо (n=80), – які відповіли на лікування, спостерігали через 3, 6 і 10 тиж після його відміни. Результати свідчать про втрату терапевтичного ефекту плацебо і збереження ефекту отилонію броміду, оскільки частка пацієнтів з рецидивом через 3 і 6 тиж була значно вищою в групі плацебо (рис. 4). Очевидно, фізико-хімічні властивості цього препарату і його афінність до непосмугованих м'язів товстої кишки [21] є факторами, що впливають на подовження терапевтичної користі, – феномен, який не спостерігався для інших препаратів.

Таким чином, користь від активної терапії може бути пролонгована довше 4 тиж, проте частота рецидивів є високою (близько 40% через 3 міс після відміни лікування); рецидив не завжди виникає безпосередньо після припинення лікування.

Продовження на стор. 6.

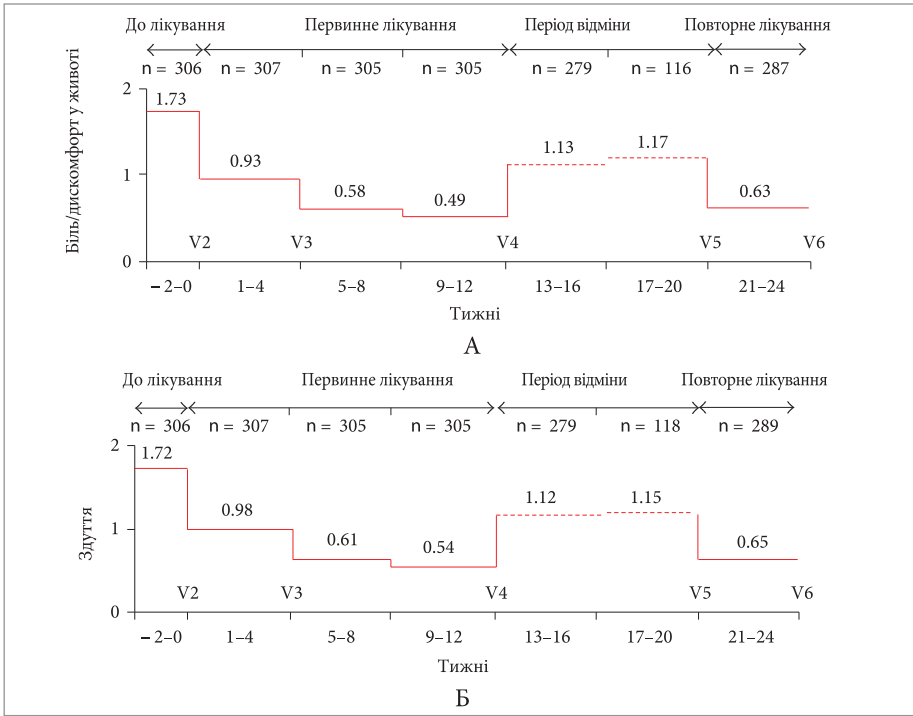


Рис. 3. Середні оцінки болю/дискомфору у животі (А) і здуття (Б) у пацієнтів, яким було призначено повторне лікування тегасеродом [8]

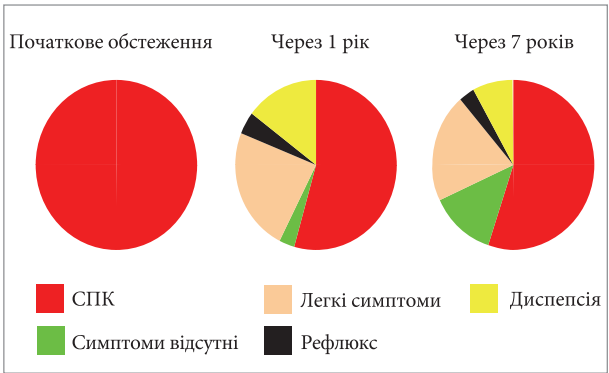


Рис. 1. Діаграми, що ілюструють стабільність симптомів СПК з плином часу: частка пацієнтів із симптомами через 1 і 7 років після першого обстеження [1]

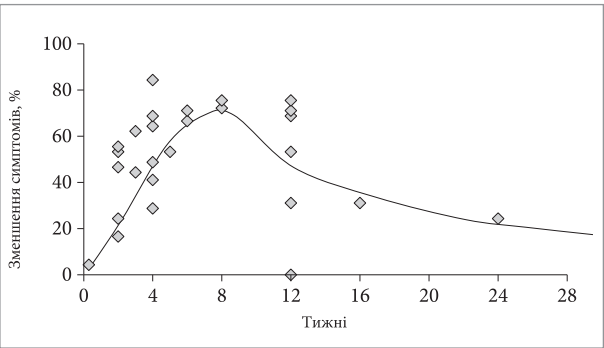


Рис. 2. Відповідь на плацебо залежно від тривалості дослідження у 27 рандомізованих контрольованих дослідженнях, виконаних упродовж 1976-1998 рр. Пік відповіді на плацебо спостерігається на 8-му тижні, а після 3-6 міс ця відповідь практично зникає [7]

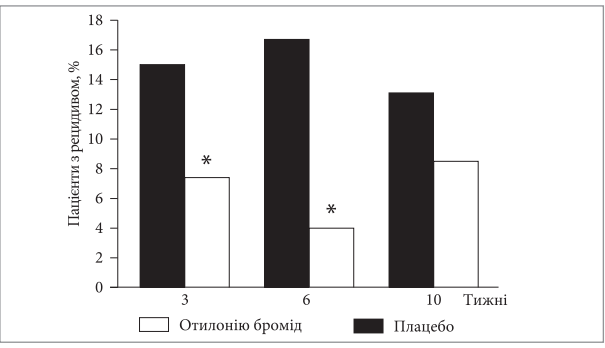


Рис. 4. Частка пацієнтів, у яких після завершення 12-тижневого лікування отилонію бромідом або плацебо протягом наступного періоду спостереження (через 3, 6 і 10 тиж без лікування) відбувся рецидив

* p<0,05 порівняно з групою плацебо (з дослідження OBIS [9])

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

Дайджест

Международные данные о применении рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний

Профилактика рецидивов пептических язв с помощью рабепразола у пациентов, принимающих аспирин в низких дозах: результаты исследования PLANETARIUM

Эффекты, которые оказывает рабепразол на течение индуцированных низкими дозами аспирина (НДА) повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), были изучены в относительно небольшом количестве исследований. Но недавно японские ученые провели масштабное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование с тройной маскировкой и активным контролем, которое получило название PLANETARIUM и было призвано оценить эффективность, безопасность, а также наличие дозозависимого эффекта рабепразола при его применении с целью профилактики рецидивов пептической язвы у пациентов, в течение длительного времени получающих терапию НДА. Для включения в данное исследование были отобраны больные с наличием в анамнезе эндоскопически подтвержденных пептических язв, которые длительно применяли НДА (81 или 100 мг/сут) с целью предотвращения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Всего в исследование было включено 472 пациента. Они были рандомизированно распределены в три группы, получавшие рабепразол в дозе 10 мг 1 раз в сутки (стандартная доза в Японии), рабепразол в дозе 5 мг 1 раз в сутки или тепренон (цитопротектор, доступный в продаже в Японии) в дозе 50 мг 3 раза в сутки в качестве активного контроля. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлся рецидив пептической язвы в течение 24 недель.

В популяцию полного анализа в итоге было включено 452 участника (n=151, 150, 151 соответственно). Кумулятивная частота рецидивов пептической язвы в течение 24 недель в группах рабепразола в дозе 10 мг и 5 мг составляла 1,4 и 2,8% соответственно и была достоверно ниже, чем в группе тепренона (21,7%). Кумулятивная частота развития такого грозного осложнения пептической язвы, как желудочно-кишечное кровотечение, в течение 24 недель в группе тепренона составила 4,6%, в то время как в группах рабепразола 10 мг и 5 мг вообще не наблюдалось ни одного случая язвенного кровотечения. Обе дозы рабепразола хорошо переносились пациентами. На основании анализа полученных результатов авторы исследования пришли к выводу о том, что рабепразол эффективно предотвращает рецидивы пептических язв у лиц, получающих НДА; при этом нет доказательств, позволяющих говорить о существенной дозозависимости этого эффекта.

Iwakiri R. et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Oct; 40(7): 780-95. Epub 2014 Aug 6.

Эффективность комбинации рабепразола, кларитромицина и амоксициллина в эрадикации *Helicobacter pylori*

Высокая эффективность тройной схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (H. pylori), включающей рабепразол, кларитромицин и амоксициллин, в очередной раз получила подтверждение в ходе рандомизированного клинического исследования, результаты которого были представлены в 2014 г. на страницах *World Journal of Gastroenterology*. Помимо оценки собственно эффективности эрадикации, в ходе исследования также изучались факторы, которые могли повлиять на результат терапии. В исследование было последовательно включено 50 пациентов с наличием характерной симптоматики со стороны ЖКТ и инфекции H. pylori, подтвержденной положительным результатом уреазного дыхательного теста (УДТ) или выявлением кампилобактероподобных микроорганизмов при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки. Пациенты были рандомизированно распределены для получения 7-дневного или 10-дневного режима эрадикационной терапии на основе амоксициллина в дозе 1 г, кларитромицина 500 мг и рабепразола 20 мг 2 раза в сутки. После лечения фиксировалась степень разрешения симптомов, а через месяц после завершения терапии у каждого пациента повторно выполнялся УДТ с целью документального подтверждения эрадикации инфекции. Затем были проведены статистические анализы характеристик пациентов, полученных данных и корреляций между ними. Исследование завершили 47 больных (18 мужчин и 29 женщин в возрасте 13-80 лет); три пациента были исключены из анализа по причине нарушения протокола исследования. Клинические характеристики участников исследования были представлены диспепсией, симптомами рефлюкса и признаками желудочно-кишечного кровотечения. Средняя частота достижения эрадикации инфекции была достаточно высокой и составила 87,2%. Как показал

анализ полученных результатов, значимого преимущества 10-дневного режима лечения в сравнении с 7-дневным выявлено не было (p=0,78), а такие факторы, как пол или возраст участников никак не влияли на эффективность эрадикационной терапии.

Onyekwere C.A. et al., *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 7; 20(13): 3615-9.

Контроль кислотности желудочного сока с помощью терапии по требованию у пациентов с ожирением: рабепразол или омепразол?

Как известно, ожирение ассоциировано с повышенным риском развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). При этом фармакодинамическая эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) у лиц с ожирением специально не изучалась, и французские ученые недавно провели рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого сравнивали антисекреторный ответ на пероральный прием однократной дозы рабепразола (20 мг), омепразола (20 мг) или плацебо у лиц с ожирением. В нем приняли участие 18 пациентов с ожирением, у которых не отмечалось какой-либо симптоматики со стороны ЖКТ и был получен отрицательный результат обследования на наличие инфекции, вызванной H. pylori. У этих больных осуществлялся 24-часовой мониторинг pH желудочного содержимого после приема омепразола, рабепразола или плацебо. Основным критерием анализа являлся тот процент времени на протяжении 24 часов, в течение которого значение интрагастриального pH превышало 3; в качестве вторичных критериев рассматривался процент времени, в течение которого значение pH составляло выше 4, а также медиана pH, концентрации H⁺ и ночной кислотный прорыв (НКП).

Как показал анализ полученных результатов, 24-часовая медиана процента времени, в течение которого значение pH желудочного содержимого превышало 3 и 4, была выше при приеме рабепразола, чем омепразола (46 в сравнении с 30%; 9% для плацебо), но различия не достигали статистической достоверности (p=0,11 и 0,24 соответственно). Медианы концентраций кислоты были достоверно ниже при применении рабепразола, чем омепразола и плацебо (22 в сравнении с 54 и 95 ммоль/л соответственно, p<0,01) для всех периодов. Число НКП было достоверно меньше при применении рабепразола, чем омепразола (медиана 1 в сравнении с 2, p=0,04). Различия 24-часовых данных (pH выше 3 и 4, медиана pH, концентрации H⁺) были достоверно меньшими на фоне приема рабепразола, чем омепразола (p<0,0001). Исследование показало, что у бессимптомных пациентов с ожирением антисекреторный ответ на прием однократной дозы рабепразола являлся более гомогенным в сравнении с омепразолом.

Belhocine K. et al., *BMC Gastroenterol.* 2014 Jul 15; 14: 128.

Нарушения сна и рефрактерные симптомы ГЭРБ у пациентов, получающих стандартную терапию ИПП один раз в сутки

Известно, что ночной кислотный рефлюкс, который оказывает влияние на рефрактерные симптомы ГЭРБ, стойко ассоциирован с нарушениями сна. Японские гастроэнтерологи провели специальное многоцентровое исследование с целью оценки ассоциаций между нарушениями сна и рефрактерными симптомами ГЭРБ у пациентов, получающих ИПП 1 раз в сутки, а также эффективности в таких случаях лечения рабепразолом, принимаемым 2 раза в сутки. В ходе исследования 433 пациента с ГЭРБ, которые принимали ИПП 1 раз в сутки, самостоятельно заполняли опросник, который включал шкалу балльной оценки частоты возникновения симптомов ГЭРБ (Frequency Scale for the Symptoms of GERD – FSSG), а также вопросы о нарушениях сна. Изучению подлежали пациенты со значениями оценки по FSSG ≥8 баллов. Всего было проанализировано 222 таких клинических случая, из которых в 106 – пациенты получали рабепразол в дозе 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 4-8 недель. Как показал анализ полученных результатов, использование половинной дозы ИПП было ассоциировано с оценкой по FSSG ≥8 баллов. Рефрактерные к ИПП симптомы были выявлены почти у половины (46%) пациентов, получавших лечение этими препаратами в стандартной дозе. Ночные симптомы (OP=2,56), сонливость в дневное время (OP=1,64) и недостаточное качество сна (OP=1,67) были достоверно ассоциированы с рефрактерными симптомами ГЭРБ. В таких случаях оказывалось эффективным лечение рабепразолом 2 раза в сутки – оно значимо улучшало показатели оценки по шкале FSSG и уменьшало выраженность нарушений сна.

Fujiwara Y. et al., *Digestion.* 2013; 88(3): 145-52. Epub 2013 Sep 5.

Сравнение ингибирования кислотопродукции стандартными дозами ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19

Цель терапевтических режимов с использованием ИПП у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями заключается в мощном ингибировании секреции соляной кислоты в желудке на протяжении полных 24 часов. Однако оптимальный режим лечения еще неясен, поскольку фармакодинамика ИПП различается в зависимости от генотипов CYP2C19; при этом большинство проведенных ранее исследований не обладали достаточной статистической силой и объемом выборки. Используя мониторинг pH, японские клиницисты сравнили ингибирование кислотопродукции при применении стандартной дозы омепразола (20 мг, 50 раз), лансопразола (30 мг, 68 раз) и рабепразола (10 мг, 65 раз) у здоровых добровольцев с отрицательным результатом анализа на H. pylori. Согласно полученным результатам медиана pH на фоне применения рабепразола составляла 5,4 (3,3-7,5) и была достоверно выше, чем таковая при применении омепразола (4,4 (2,1-7,3) или лансопразола (4,8 (3,5-6,4); оба значения p<0,05). Медиана 24-часового pH различалась среди разных генотипов CYP2C19 при применении всех трех ИПП. У быстрых метаболитов (БМ) CYP2C19 – генотипа, который рефрактерен к лечению ИПП, медиана pH на фоне применения омепразола, лансопразола и рабепразола составляла 3,8 (2,1-4,4); 4,5 (3,5-5,3) и 4,8 (3,3-7,5) соответственно. По результатам исследования, в сравнении с другими ИПП рабепразол имеет преимущество, заключающееся в меньшем влиянии на его эффективность генотипа CYP2C1.

Sugimoto M. et al., *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Sep; 70(9): 1073-8. Epub 2014 Jul 6.

Рабепразол демонстрирует антипролиферативные эффекты в отношении клеточных линий рака желудка у человека

К аспектам безопасности длительного применения ИПП традиционно приковано пристальное внимание как ученых, так и практикующих гастроэнтерологов. При этом вопрос о том, способны ли ИПП при многолетнем применении провоцировать развитие предраковых и раковых изменений в эпителии слизистой оболочки желудка, вот уже много лет является предметом жарких научных дискуссий. Так, сообщалось о том, что экструзия внутриклеточных протонов благодаря ферменту H⁺/K⁺-АТФазе способствует выживанию раковых клеток в условиях кислой среды. Соответственно, теоретически можно предположить, что такой широко применяемый ИПП второго поколения, как рабепразол, который необратимо инактивирует желудочную H⁺/K⁺-АТФазу, может снижать жизнеспособность желудочных раковых клеток. Недавно были опубликованы обнадеживающие данные экспериментального исследования, в котором эта гипотеза получила свое подтверждение. В данном исследовании осуществлялось культивирование четырех клеточных линий рака желудка и одной клеточной линии нераковых клеток слизистой оболочки желудка. В каждой из этих клеточных линий ученые с помощью современных методов биохимического и иммуногистохимического анализа оценивали жизнеспособность клеток, α- и β-субъединицы H⁺/K⁺-АТФазы и клеточный апоптоз. Также методом иммуноблоттинга определяли уровень экспрессии общей внеклеточной сигнал-регулируемой протеинкиназы 1/2 (ERK 1/2) и фосфорилированного-ERK белка. Клеточные линии рака желудка были более устойчивы к кислой культуральной среде, чем линии нераковых клеток. Было показано, что применение рабепразола приводило к выраженному снижению жизнеспособности клеток рака желудка человека MKN-28. Воздействие рабепразола также вызывало значимый апоптоз атипичных железистых клеток. Рабепразол полностью ингибировал фосфорилирование ERK 1/2 в клетках MKN-28, тогда как в клетках KATO III или MKN-45 аналогичный эффект не наблюдался. Ингибитор ERK 1/2 PD98059 ослаблял жизнеспособность атипичных железистых клеток. Аналогичный антипролиферативный эффект наблюдался в группе применения рабепразола. Кроме того, PD98059 и рабепразол были способны эффективно подавлять фосфорилирование ERK 1/2 в клетках рака желудка. На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод, что рабепразол может ослаблять жизнеспособность клеток рака желудка человека посредством инактивации сигнального пути ERK1/2. Таким образом, эти многообещающие результаты продемонстрировали, что рабепразол ингибирует жизнеспособность раковых клеток желудка in vitro и потенциально может выступать в качестве нового противоопухолевого средства.

Gu M. et al., *Oncol Lett.* 2014 Oct; 8(4): 1739-1744. Epub 2014 Jul 16.

Подготовила Елена Терещенко

С. Евангеліста, департамент доклінічних досліджень,
Menarini Ricerche SpA, м. Флоренція, Італія

Переваги довготривалої терапії синдрому подразненого кишечника

Продовження. Початок на стор. 3.

Динаміка симптомів і частота рецидиву після року лікування

У низці досліджень вивчали вплив довготривалої терапії на динаміку симптомів і частоту рецидивів СПК. У подовженій фазі дослідження з тегасеродом, про яке йшлося вище [8], терапевтична користь зберігалась протягом усього періоду активної терапії (1 рік) у 451 пацієнта із СПК-3, які завершили дослідження [22]. В іншому дослідженні з отилонію бромідом активну терапію подовжили на період до 2 років [10]. Отилонію бромід порівнювався з дієтою, багатою на харчові волокна, у 114 пацієнтів із СПК. Біль у животі і функція тонкого кишечника прогресивно покращувались упродовж лікування, що підтверджує користь довготривалої терапії, особливо в разі призначення таких безпечних препаратів, як отилонію бромід з його унікальними фізико-хімічними властивостями (відсутність системної абсорбції і локальна дія в кишечнику) (рис. 5) [21]. В іншому довготривалому дослідженні 714 жінок з тяжким СПК-Д рандомізували для отримання алосетрону 1 мг (n=351) або плацебо (n=363) 2 рази на добу протягом 48 тиж. Головною кінцевою точкою була середня частота адекватного зменшення болю і дискомфорту, пов'язаних із СПК. У групі алосетрону цей показник був значно вищим порівняно з таким у групі плацебо (p<0,05) з 9-го по 12-й місяць лікування; крім того, алосетрон у усі місяці забезпечував значно кращий (p<0,001) контроль ургентних позивів (рис. 6). Ефект плацебо досяг піку після 1 міс лікування і потім стабілізувався на рівні 40%. Привертає увагу той факт, що в разі припинення лікування рецидив відбувся приблизно в половини хворих після 1 міс спостере-

ження.

Таким чином, користь від активної терапії можна підтримувати протягом 1 року і довше, проте частота рецидивів після припинення довготривалого лікування (1 рік) залишається високою (близько 40%).

Динаміка симптомів під час психотерапії і після неї

Цікаво, що динаміка симптомів і характер рецидивів після психотерапії відрізняються від таких після фармакотерапії. В одному дослідженні пацієнти із СПК (n=101) протягом 3 міс отримували стандартну медикаментозну терапію; частині хворих також призначили психотерапію [23]. Упродовж 3 міс лікування покращення було більш вираженим у групі психотерапії порівняно з контролем. Надалі під час однорічного спостереження симптоми продовжили покращуватись у групі психотерапії, натомість у контрольній групі повернулися до вихідного стану.

Пігхіг до пацієнта

Лікування СПК слід призначати з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта. Деякі хворі (як правило, з тривалістю симптомів 1-2 дні) потребують однократного призначення препарату; інші страждають від симптомів упродовж багатьох днів і потребують курсового лікування. Є також пацієнти з більш або менш постійними симптомами, яким потрібна довготривала терапія. Не всі типи лікування підходять для кожного показання. Спазмолітики, послаблюючі засоби і лоперамід можна призначати в усіх трьох випадках: одноразово, обмеженим курсом або довготривало. Прокінетики не підходять для одноразового прийому — їхня дія розвивається лише за декілька днів. Антидепресанти слід призначати на декілька місяців або навіть років з контролем потенційних побічних ефектів. Тривалість психотерапії зазвичай становить кілька тижнів.

Переваги короткочасної і довготривалої терапії

Кожен із цих видів лікування має свої переваги. Важливим аргументом на користь тривалого лікування є те, що більш ніж половина пацієнтів із СПК продовжують страждати від симптомів протягом багатьох років і терапевтична користь від фармакотерапії зберігається впродовж тижнів або місяців. Частота рецидивів після припинення лікування є високою (близько 50%). Крім того, деякі препарати або методи лікування починають діяти лише через певний час. Доцільність короткочасної терапії базується на тому, що в половини хворих симптоми із часом зменшуються, таким чином, ці пацієнти не потребують тривалої терапії. Частота рецидивів після припинення лікування є високою, проте приблизно в 50% хворих рецидив не розвивається, до того ж більшість рецидивів не відбувається раптово, тобто можна отримати безлікувальний інтервал. Деякі методи, наприклад психотерапія, мають довготривалі ефекти.

Різні виміри симптомів (інтенсивність, частота і специфічність) також допомагають призначити оптимальне лікування. Наприклад, симптом може мати легку, помірну або високу інтенсивність, потребувати лише спостереження в одних хворих і призначення терапії в інших. Так само на періодичності симптомів (рідко, час від часу, постійно) ґрунтується вибір типу лікування — одноразово (за потребою), курсом або безперервно. Специфічний (або домінуючий) симптом диктує вибір відповідного препарату. У разі ефективності лікування його можна через деякий час призупинити. Якщо розвинувся рецидив, терапію слід продовжити препаратом, призначеним раніше. Пацієнти, які залишаються в ремісії, не потребують зайвого лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

S. Evangelista. Benefits from Long-Term Treatment in Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology Research and Practice. 2012; Article ID 936960.

Переклад з англ. Олексій Терещенко



Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37635
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	
	Анна Аксьонова	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Олена Дудко	Контактні телефони:
	Максим Маліков	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Наталія Дехтяр	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
	Зоя Маймескул	Підписано до друку 16.10.2015 р.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Юридично підтверджений наклад.

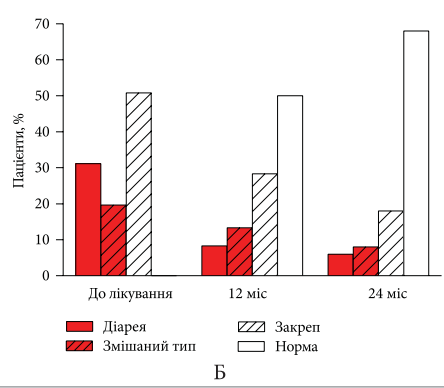
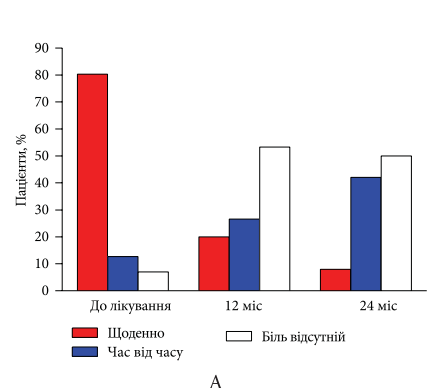


Рис. 5. Вплив довготривалого лікування отилонію бромідом на епізоди болю (А) і випорожнення (Б) за повідомленнями пацієнтів [10]

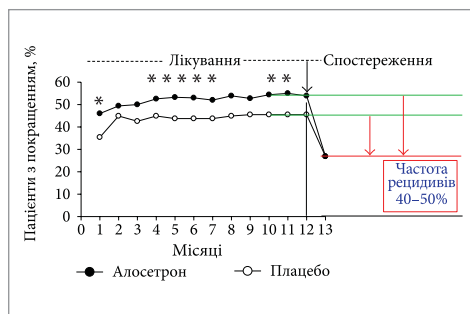


Рис. 6. Ефект 1-річного лікування алосетроном або плацебо і частка пацієнтів з адекватним покращенням після 1 міс спостереження

*p<0,05 порівняно з групою плацебо [11]

Последипломная подготовка врача-гастроэнтеролога в Украине: современные тенденции на пути к европейским стандартам

Медицинское образование остается одним из самых наукоемких и затратных как по ресурсам, так и по времени, а к специалистам, которые занимаются последипломной подготовкой врачей, предъявляются особые требования – сочетание педагогического таланта и знаний экспертного уровня. В этот непростой для страны и здравоохранения период актуальной задачей является переход на новые квалификационные характеристики врачебных специальностей, которые приблизят стандарты оказания помощи к европейскому уровню. О проблемах и перспективах в сфере подготовки гастроэнтерологов и диетологов рассказала главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.

Как на сегодняшний день Вы оцениваете качество подготовки врачей-гастроэнтерологов?

— Повышение квалификации врачей-гастроэнтерологов — это всегда актуальная задача, которую выполняет, прежде всего, НМАПО им. П.Л. Шупика как головное учреждение с большим кадровым потенциалом и опытом преподавания. И выполняется эта задача на уровне, соответствующем европейским стандартам. Новаторским и, на мой взгляд, логичным шагом представляется активное привлечение сообщества ведущих специалистов — членов Украинской Гастроэнтерологической Ассоциации (УГА) — к оцениванию и повышению профессиональной компетентности врачей-гастроэнтерологов. Я возглавляю комитет по образованию УГА, который в сотрудничестве с НМАПО им. П.Л. Шупика и Министерством здравоохранения курирует подготовку гастроэнтерологов, диетологов, а также циклы по гастроэнтерологии и диетологии для врачей семейной медицины. Вопросы аттестации специалистов активно обсуждались на прошедшем съезде УГА, где также озвучивались мысли о необходимости участия в этом процессе профильных общественных организаций. Кто даст оценку квалификационного уровня гастроэнтерологов лучше, чем гастроэнтерологи-эксперты УГА?

Будут ли расширены квалификационные характеристики специальности «гастроэнтеролог»?

— Для Украины, которая стремится стать членом европейской семьи, важным условием соответствия медицинской помощи европейским стандартам является расширение квалификационных требований к специалистам, в частности к гастроэнтерологам. Ведь за рубежом гастроэнтерологи занимаются не только терапией, но и владеют методиками диагностической и лечебной эндоскопии, а также ультразвуковой диагностики. Все иностранные клинические ординаторы, которые учатся в Украине, проходят курсы эндоскопии, потому что не смогут работать без этих навыков в своих странах. В перечень квалификационных характеристик отечественных гастроэнтерологов включены требования уметь проводить диагностическую гастроскопию и ректосигмоскопию. Особенно это касается молодого поколения врачей, которые претендуют на присвоение категории.

При внедрении этих требований мы столкнулись с трудностями и подчас непониманием со стороны некоторых врачей и чиновников здравоохранения. Нелегко преодолеть сложившийся стереотип гастроэнтеролога как узкоспециализированного терапевта. Вторая причина связана с материально-техническим оснащением: далеко не во всех лечебных учреждениях есть современные эндоскопы и возможности выполнять исследования. Потребуется и изменение нормативно-правовой базы, поскольку согласно действующему законодательству врач без специализации по эндоскопии не имеет права проводить эти исследования. Но мы привыкли работать на перспективу и приглашаем на курсы эндоскопии молодых заинтересованных гастроэнтерологов. В будущем, когда будут решены юридические и организационные вопросы, эти специалисты сыграют ключевую роль в скрининге заболеваний, в частности онкопатологии. Например, 80% колоректального рака (КРР)

развивается в левых отделах толстой кишки, и гастроэнтерологи, владеющие ректосигмоскопией, смогут его выявлять у пациентов группы риска.

Еще одна очень важная составляющая подготовки гастроэнтерологов и семейных врачей — знания в области профилактической и клинической диетологии. Подготовка семейных врачей и гастроэнтерологов по диетологии, к сожалению, в нашей стране недостаточна. В программе обучения семейных врачей вопросам рационального питания и диетотерапии отводится лишь несколько академических часов, и занятия проводят преподаватели зачастую без специальной подготовки в этой области. А эти знания очень востребованы, учитывая, что в так называемой зоне здоровья (благоприятная экологическая обстановка, натуральное питание, отсутствие вредных привычек) в Украине находится только 1% населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 50% онкологических заболеваний можно предотвратить коррекцией образа жизни и здоровым питанием. Задача донести население знания о культуре и качестве питания возлагается в первую очередь на медиков. Поэтому наша кафедра в сотрудничестве с УГА будет продвигать идею обязательного прохождения хотя бы двухнедельных курсов усовершенствования по диетологии для врачей всех специальностей и месячного цикла для семейных врачей. Это будет одним из действенных шагов по реализации общегосударственной программы «Здоров'я 2020: український вимір».

Расскажите о Вашем новом образовательном проекте — Академии здорового питания.

— Для повышения уровня знаний врачей о принципах рационального и диетического питания, а также применения разных нутриентов с лечебной и профилактической целью нашей кафедрой организован новый формат обучения — Академия здорового питания и нутриофармакологии. Занятия проводятся в форме выездных сессий тематического усовершенствования для врачей разных специальностей. Первая сессия успешно прошла 10-11 сентября в г. Одессе. Помимо лекций были проведены мастер-классы, круглые столы по отдельным аспектам диетологии и диетотерапии. И мы получили много положительных отзывов. Было замечено, что врачи испытывают информационный голод в этой сфере и заинтересованы в получении современных знаний.

А какова судьба специальности «врач-диетолог» в нашей стране?

— Наша кафедра остается единственной в Украине, которая готовит врачей по специальности «диетолог». Роль этих специалистов также требует пересмотра. Они не должны оставаться штатными «дегустаторами» пищеблока больницы и назначать шаблонные диеты. Диетолог должен быть в первую очередь клинистом, консультировать и вести пациентов наравне с врачами других специальностей. Некоторые врачи стремятся получить специальность диетолога, чтобы работать в фитнес-клубах, другие называют себя диетологами без соответствующей специализации. А ведь диетолог — это специалист с серьезной подготовкой. Диетотерапия может оказать не меньшее влияние на течение и исходы заболевания, чем медикаментозное лечение. Опыт работы на

нашей клинической базе демонстрирует возможности нормализации показателей гликемии без сахароснижающих препаратов, уровня мочевой кислоты при подагре. Согласно современным клиническим руководствам экспертных ассоциаций лечение, например, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, следует начинать именно с модификации образа жизни, и в частности — питания, и только при неэффективности такого подхода в течение нескольких месяцев переходить к первой ступени фармакотерапии. На практике терапевты, кардиологи, семейные врачи редко используют эту возможность, сразу назначая медикаментозное лечение. Рациональное питание составляет базис первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которые остаются лидирующей причиной смертности населения, и, к сожалению, Украина по этому показателю опережает европейские страны. Некоторые прогрессивные шаги в области клинической диетологии уже сделаны. Мы наконец отказались от практики назначения номеров столов по Певзнеру и имеем новые рекомендации по питанию, утвержденные Министерством здравоохранения, хотя они также еще нуждаются в доработке.

Учитываются ли при подготовке гастроэнтерологов междисциплинарные аспекты патологии, сферы компетенции разных специалистов, например, при ведении пациентов с вирусными гепатитами, в подходах к скринингу и профилактике колоректального рака?

— Врач любой специальности должен лечить не болезнь, а человека. Например, гепатология в некоторых странах выделена в отдельную специальность, но у нас нет такой узкой специализации. Вирусные гепатиты лечат и гастроэнтерологи, и инфекционисты. Шерла Шейлок, руководитель отделения внутренней медицины Королевского госпиталя в г. Лондоне (Великобритания), на вопрос, кто должен лечить пациентов с вирусными гепатитами, отвечала: «тот, кто умеет». И не столь важно, как называется этот специалист. Все гастроэнтерологи берутся лечить пациентов с вирусными гепатитами, в то же время есть специалисты, которые прекрасно владеют необходимыми знаниями и навыками. Семейные врачи также участвуют в оказании помощи: должны уметь выявлять больных и после первичного обследования направлять их к специалистам в соответствии с клиническими протоколами, а также наблюдать и отслеживать побочные эффекты терапии, назначенной гастроэнтерологом или инфекционистом.

Что касается профилактики и ранней диагностики рака толстой кишки, то в этих направлениях также необходимо развивать сотрудничество специалистов. Например, мы подготовили методическое пособие по скринингу КРР, рака желудка совместно с хирургами, работаем с эндоскопистами. Безусловно, при обнаружении рака пациенты направляются к онкологам и хирургам, но на стадии предраковых состояний, при воспалительных заболеваниях кишечника гастроэнтерологи играют важную роль в скрининге и профилактике. И это могут быть самые простые и малозатратные методы, например, анализ кала на скрытую кровь. Но чтобы его использовать систематически для скрининга КРР, нужно знать, кому его назначать и когда (группы риска).



Н.В. Харченко

А к выявлению и коррекции факторов риска могут привлекаться и семейные врачи. Это касается не только КРР, но и рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени.

Говоря о профилактической медицине, следует помнить, что условием успешной первичной профилактики является забота каждого о своем здоровье, а это в украинской популяции большая редкость. Показательным является наш опыт скрининга КРР на одном из предприятий, где работает около 1 тыс. сотрудников. На предложение бесплатно обследоваться откликнулись только около 100 человек, которые сдали кал для анализа на скрытую кровь. Из них 23 согласились пройти колоноскопию, у двух из них были обнаружены запущенные формы рака. Каждый человек должен помнить о таком богатстве, как здоровье, и беречь его!

Необходимо искать общий язык между специалистами для повышения качества медицинской помощи, и мы его находим. Этому, например, способствует совместная работа над клиническими протоколами, которые пишутся с учетом уровня знаний, навыков и оснащения на каждом из этапов медицинской помощи. Конференции и образовательные семинары, которые проводит наша кафедра, также рассчитаны на аудиторию специалистов разного профиля: семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов.

Какие образовательные мероприятия планируете в ближайшее время?

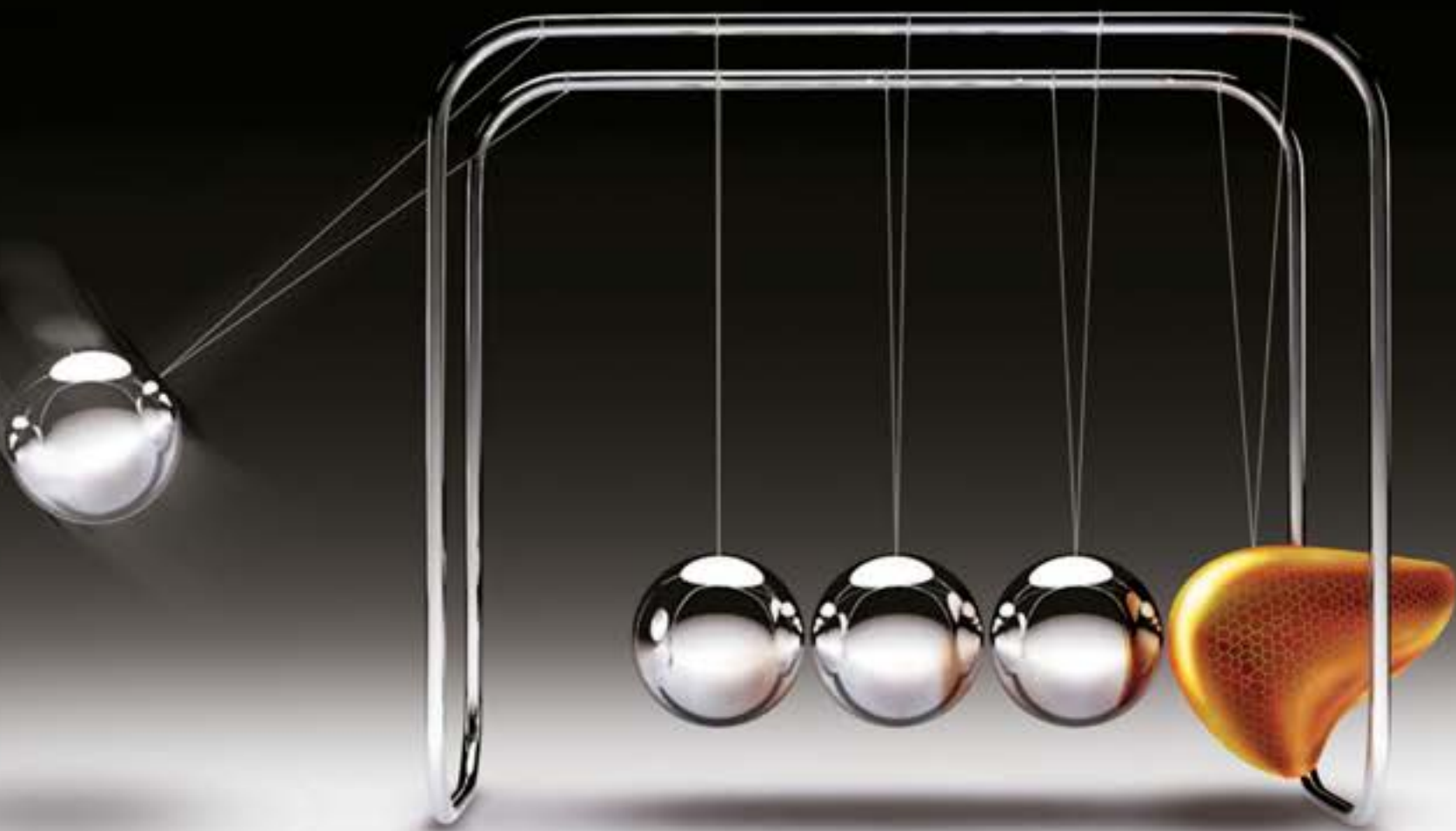
— Мы намерены проводить выездные сессии Академии здорового питания в разных городах. В течение шести лет НМАПО и УГА поддерживают инициативу Всемирной гастроэнтерологической ассоциации по проведению в мае Дня здорового пищеварения. В апреле 2016 года состоится 17-18 Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины. Согласно договору, заключенному между НМАПО, УГА и Европейской ассоциацией гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN), в рамках Школы снова планируется проведение Европейского образовательного курса для наших гастроэнтерологов.

Одной из проблем, над которой мы будем работать в гастроэнтерологии, является значительное сокращение специализированных коек — на 419 за 5 лет (без учета Крыма, Севастополя и точных данных из Донецкой и Луганской областей), гастроэнтерологических кабинетов в поликлиниках (на 64) и при этом еще и количества врачей-гастроэнтерологов (на 77). Все это приводит к ухудшению качества оказания гастроэнтерологической помощи. Это тревожный сигнал. Учитывая качество питания, экологическую обстановку, экономические и многие другие проблемы, мы постоянно констатируем рост распространения заболеваний органов пищеварения. Поэтому наличие достаточного количества качественно подготовленных врачей является очень важным.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ*



Ессенціалє® форте Н

ПО 2 капсули під час їжі** 3 рази на добу 3 місяці¹



Гепатопротектор на основі «Ессенціальних фосфоліпідів»®, який відновлює клітини печінки***

* В більшості випадків деякі захворювання печінки протікають безсимптомно.³

** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води.

*** Доведено в експериментальних дослідженнях.²

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.

³ Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ: Болезни органов пищеварения. — 2011. — № 28.

Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів. Інформація подана скорочено.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Перед застосуванням препарату уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

www.essentiale.ua

SANOFI 

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Радиационные (лучевые) поражения кишечника
В.А. Бурковская 18-20

Особенности диагностики и лечения колоректального рака во время беременности
Рак и беременность – одна из наиболее сложных и противоречивых проблем в онкологии. Это касается как клинического проявления злокачественной опухоли на фоне беременности, так и беременности у больной, ранее перенесшей лечение по поводу опухоли. В обоих случаях теснейшим образом переплетаются медицинские, социальные и этические проблемы.
Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов и др. 50-51

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Новые и обновленные рекомендации профильных ассоциаций по проблемам гастроэнтерологии, гепатологии и смежных специальностей (I полугодие 2015 г.) 30-31

Диагностика непереносимости глютена без целиакии: критерии экспертов Салерно
Непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ) – малоизученный синдром, который характеризуется кишечными и внекишечными расстройствами, связанными с употреблением в пищу продуктов, содержащих пшеничный белок глютен, при отсутствии типичной целиакии или аллергии на пшеницу.
С. Catassi, L. Elli, B. Bonaz и др. 47-48

Комментарий эксперта
Диагноз НГБЦ пока в Украине не признан и выставляется единичными врачами гастроэнтерологами, работающими с проблемой глютензависимых заболеваний.
Е.Ю. Губская. 49

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Преваги довготривалої терапії синдрому подразненого кишечника
Результаты клінічних досліджень СПК із застосуванням різних методів лікування, що призначаються з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта, демонструють необхідність циклічного лікування для протидії природному перебігу захворювання.
С. Евангелиста 3, 6

Дайджест. Международные данные о применении рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний 5

Сторінка головного спеціаліста.
Последипломная подготовка врача-гастроэнтеролога в Украине: современные тенденции на пути к европейским стандартам
В этот непростой для страны и здравоохранения период актуальной задачей является переход на новые квалификационные характеристики врачебных специальностей, которые приблизят стандарты оказания помощи к европейскому уровню.
Н.В. Харченко 7

До 50-річчя кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика 9

Академія здорового харчування та нутріофармакології – шлях до підвищення теоретичних знань та практичних навичок лікарів різних спеціальностей з питань профілактики та лікування захворювань людини 11

VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя: в поисках новых решений для современной практики
24-25 сентября в г. Днепропетровске состоялась VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя, которую традиционно проводят Украинская гастроэнтерологическая ассоциация и Институт гастроэнтерологии НАМН Украины. Предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми материалами конференции. 12-13

Оптимизация эрадикационной терапии
Представлены результаты сравнительного исследования эффективности стандартной тройной антихеликобактерной терапии и стандартной тройной терапии с добавлением препарата висмута.
А.С. Свиницкий, Г.А. Соловьева, Е.Н. Ревенок и др. 14-15

Панкреатит и гастродуоденальные язвы: двусторонняя патогенетическая связь и роль антисекреторной терапии
Н.Б. Губергриц 17

До 50-річчя кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика



У 1965 році згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР при Київському державному інституті удосконалення лікарів на базі терапевтичного відділення Миської клінічної лікарні № 6 «Медмістечко» була організована кафедра дієтології.

У 1971 році її перейменовано на кафедру гастроентерології та дієтології.

Першим керівником та організатором кафедри була професор М.С. Говорова (1965-1974). Під її керівництвом та за її участі співробітники кафедри й клініки виконали та опублікували 67 наукових робіт, склали 9 методичних листів і 3 монографії з організації та використання лікувального харчування, захистили 5 кандидатських дисертацій.

З 1974 по 1990 рік кафедру очолював доктор медичних наук, професор П.С. Федішин. Під його керівництвом кафедра проводила комплексні наукові дослідження з вивчення функціонального стану шлунка, підшлункової залози, печінки у пацієнтів із захворюваннями біліарної системи. Було опубліковано 250 наукових робіт, у тому числі 4 монографії, підготовлено 7 кандидатів медичних наук.

З 1989 року базою кафедри стало гастроентерологічне відділення ЦРКЛ № 30 м. Києва.

З 1990 по 1997 рік кафедрою завідувала доктор медичних наук, професор І.І. Дегтярьова, автор 230 наукових робіт, у тому числі 6 монографій. За цей час було підготовлено 4 докторські та 14 кандидатських дисертацій.

З 1983 року кафедра гастроентерології та дієтології очолює роботу Київського миського товариства гастроентерологів.

З 2006 року кафедра носить назву «Кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії».

З 1998 року і до цього часу кафедру очолює член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Н.В. Харченко.

Науковий напрям кафедри – діагностика та лікування виразкової хвороби, хронічних гастритів, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, панкреатитів, дифузних захворювань печінки, лікування дисбактеріозу кишечника, розроблення питань дієтичного харчування, підвищення якості лікування хворих згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями. Це єдина в Україні кафедра клінічної дієтології, її співробітники на високому науковому рівні займаються індивідуальною корекцією харчового раціону при різних порушеннях обміну речовин, різноманітних захворюваннях та з метою профілактики їх виникнення.

Співробітники кафедри беруть активну участь у національних та міжнародних з'їздах, конгресах, симпозіумах, виконують великий обсяг лікувальної та консультативної роботи і добре відомі як в нашій країні, так і за її межами.

Створено Науково-медичний консультативний гастроентерологічний Центр

МОЗ України, який надає методичну консультативну допомогу лікарям-гастроентерологам для вирішення складних питань діагностики та лікування різних захворювань, проводить консультації для хворих.

Кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії є провідною в системі післядипломної освіти. Як опорна за спеціальностями «Гастроентерологія» та «Дієтологія», кафедра виконує значну навчально-методичну, організаційну роботу. Розроблюються, постійно оновлюються плани та програми навчання лікарів-гастроентерологів, дієтологів. Під керівництвом кафедри підготовлено підручники та навчальні посібники за цими спеціальностями, проводяться цикли навчання для викладачів профільних кафедр.

З 1999 року під керівництвом співробітників кафедри успішно працює Національна школа гастроентерологів і гепатологів України, яка завжди викликає велику зацікавленість у лікарів різних спеціальностей. Протягом останніх років завдяки укладенню договору між Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Українською гастроентерологічною асоціацією, Національною школою гастроентерологів і гепатологів та Європейською асоціацією гастроентерології, ендоскопії та нутриціології (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, EAGEN) наші лікарі мають змогу безкоштовно слухати лекції, брати участь у клінічних розборах провідних фахівців світу на сесіях Європейського курсу післядипломної освіти.

Член-кореспондент НАМН України, професор Н.В. Харченко є головним позаштатним спеціалістом МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія». За роки роботи вона зробила істотний внесок у розвиток галузі. Так, було затверджено нові кваліфікаційні характеристики лікаря-гастроентеролога, які наближені до європейських і загальносвітових, підготовлено та затверджено настанови й протоколи надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю, підготовлено та проведено V з'їзд Української гастроентерологічної асоціації з перезатвердженням нормативної документації та виконано багато іншої роботи.

Постійно підвищуючи свій професійний рівень, співробітники кафедри є визнаними лідерами в гастроентерології та дієтології.

50-річчя для кафедри – це молодість.
Молодот енергії, здоров'я та успіхів вам, дорогі колеги!
З ювілеєм!
Щиро ваші...

• НОВИНИ

Діагностическая и прогностическая ценность измерения циркулирующих микроРНК при язвенном колите

Принятие решений и выбор подхода к ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в большинстве случаев основаны на клинических симптомах. Для повышения эффективности скрининга пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника необходимо выявить новые биомаркеры, которые позволят отслеживать активность заболевания. В данном исследовании была изучена инновационная методика выявления циркулирующих микроРНК, которая может быть использована для диагностики и мониторинга активности язвенного колита (ЯК).

Методы. У пациентов с активной и неактивной формами ЯК, а также у здоровых доноров были выделены сывороточные микроРНК. Оценка активности ЯК была выполнена с помощью шкалы Mayo. Измерение уровня

С-реактивного белка проводилось в качестве части клинического мониторинга пациентов с ЯК. Профили циркулирующих микроРНК и С-реактивного белка сопоставлялись с клиническими проявлениями заболевания.

Результаты. В ходе исследования были обнаружены сигнатуры 12 микроРНК, которые дифференцировали пациентов с ЯК и здоровых добровольцев. Более того, 6 из этих микроРНК в значительной степени коррелировали с активностью ЯК. Кроме того, набор из 4 микроРНК (hsa-miR-4454, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-23a-3p, и hsa-miR-320e), коррелирующих с активностью ЯК, обладал более высокими чувствительностью и специфичностью по сравнению с таковыми С-реактивного белка.

Выводы. Циркулирующие микроРНК могут стать новым диагностическим и прогностическим маркером при ЯК. При использовании не только с целью диагностики, но и для оценки активности

заболевания методы измерения микроРНК могут улучшить как скрининг воспалительных заболеваний кишечника, так и организацию медицинской помощи при данной патологии.

Polytarchou C. et al. Assessment of Circulating MicroRNAs for the Diagnosis and Disease Activity Evaluation in Patients with Ulcerative Colitis by Using the Nanostring Technology. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug 6.

Отношение пациентов к терапии и комплаенс при воспалительных заболеваниях кишечника

Приверженность к медикаментозной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника имеет большое значение для поддержания ремиссии. В ряде исследований уже было показано, что низкая приверженность пациента к терапии связана с его негативным отношением к последней. **Целью** данного исследования было оценить комплаенс и отношение

пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника к медикаментозной терапии.

Методы. В исследование включили 287 пациентов из 3 медицинских учреждений. Для оценки комплаенса участникам исследования предлагалось заполнить опросник MARS (Medication Adherence Report Scale), а для оценки отношения к терапии – опросник BMQ (Beliefs about Medications Questionnaire).

Результаты. Согласно данным опросника MARS, 64 (22,3%) пациента были не привержены к терапии. По данным опросника BMQ, 41,8% участников исследования осознавали большую необходимость терапии и имели низкий уровень опасений, а у 34,8% пациентов наряду с пониманием высокой необходимости терапии отмечался значительный уровень опасений. Многофакторный анализ показал значительно более низкий уровень приверженности среди участников молодого возраста, пациентов, перенесших побочные эффекты, а также у лиц, имеющих скептическое отношение к преимуществам терапии. Пациенты, склонные верить в преимущества терапии, напротив, имели высокую приверженность.

Выводы. 22% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника не имели приверженности к медикаментозной терапии. Убежденность пациента в необходимости лечения значительно улучшала приверженность. Таким образом, обучающие мероприятия, в ходе которых пациентам объясняют эффективность и безопасность лекарственных средств, могут рассматриваться как методы улучшения приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Kim S.B. et al. Patients' beliefs and attitudes about their treatment for Inflammatory Bowel Disease in Korea. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Aug 27.

Снижение экспрессии микроРНК как прогностический фактор при плоскоклеточной карциноме пищевода

В предыдущих исследованиях в клетках плоскоклеточной карциномы пищевода была выявлена экспрессия микроРНК-625. Кроме того, было установлено, что микроРНК-625 была связана с такими характеристиками опухоли, как глубина, стадия и метастазирование. **Целью** данного исследования было определить прогностическую ценность микроРНК-625 при плоскоклеточной карциноме пищевода.

Методы. Для измерения уровня экспрессии микроРНК-625 в тканях плоскоклеточной карциномы пищевода использовалась количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени. Выживаемость оценивалась с помощью метода Каплана-Мейера. Для анализа отличий между клинико-патологическими характеристиками и показателями выживаемости пациентов использовался логарифмический ранговый критерий.

Результаты. Уровень экспрессии микроРНК-625 в опухолевых тканях был значительно ниже по сравнению с прилегающими неопухолевыми тканями ($1,00 \pm 0,38$ vs $3,25 \pm 1,83$; $p < 0,0001$). Низкий уровень экспрессии микроРНК-625 коррелировал с метастазированием в лимфатические узлы, удаленным метастазированием, дифференциацией опухоли, более поздней стадией онкопатологии. Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с низкой экспрессией микроРНК-625 составила 38,1%, а в группе с высокой экспрессией – 68,8%. Кроме того, результаты регрессионного анализа показали, что уровень микроРНК-625 был независимым прогностическим фактором для 5-летней выживаемости пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода (отношение риска – 3,72; 95% доверительный интервал – 1,36-8,78; $p = 0,005$).

Выводы. Результаты данного исследования впервые предлагают убедительные доказательства того, что снижение уровня микроРНК-625 может использоваться в качестве нового молекулярного маркера для прогрессирования опухоли и неблагоприятного прогноза при плоскоклеточной карциноме пищевода.

Li C. et al. The decreased expression of miR-625 predicts poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. Int J Clin Exp Med. 2015 Jun 15; 8 (6): 9560-9564.

Подготовил **Игорь Кравченко**

НО-ШПА® – СПАЗМУ НЕМАЄ¹

НО-ШПА® ЕФЕКТИВНА ПРИ СПАЗМАХ ГЛАДКОЇ МУСКУЛАТУРИ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ:³

шлунково-кишкового тракту

біліарного тракту

дисменореєю

сечового тракту

Швидко знімає спазм і пов'язаний з ним абдомінальний біль²



Від спазму, що стримувати біль у животі. Більок 0,6. Вибір спазмолітиків для спазмів при абдомінальній болі: нерпостіт болі. «Здоров'я України», № 3 (29), — 2013 (Світська). Інструкція для медичного застосування препарату НО-ШПА® форте, таблетки по 80 мг. Нека МОЗ України № 578 від 19.08.2014. Регістраційне посвідчення в Україні № UA/8879/01/01 від 02.08.2013. Ресурси лікарського засобу для розширення у спеціалізованих видах, прописаних для відзначення установ та лікарів. ЦД - «Санofi-Біоінт Україна», Київ, 01033, вул. Житомська, 48-50а, тел.: +38 (044) 554 20 01, www.sanofi-ua.com, www.no-shpa.info UA/8879/01/01

З М І С Т

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Современный алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ

с позиций канцеропревенции	
В.В. Чернявский	21

Декслансопразол с модифицированным высвобождением

в лечении ГЭРБ и эрозивного эзофагита	
E.T. Wittbrodt, C. Baum, D.A. Peura	23-24

Антихеликобактерная терапия:

современные проблемы и тенденции	
В ближайшее время не предвидится появления принципиально новых антибиотиков, поэтому актуален поиск способов повышения эффективности стандартных схем антихеликобактерной терапии.	
Г.Д. Фадееенко	25

Энтероспазмил в лечении сочетанных функциональных нарушений

желудка и кишечника	
A.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, Т.Е. Куглер	32-33

Сонографічні та ендоскопічні ресурси

в діагностиці хвороб органів травлення в Україні	
Недостатня взаємодія спеціалістів діагностичного профілю та клініцистів, відсутність координації їх дій та обумовлене цим нераціональне, економічно необґрунтоване використання діагностичної апаратури призводять до подовження термінів обстеження пацієнтів, подорожчання досліджень та діагностичних помилок.	
Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда	34-35

К вопросу об эрадикационной терапии

Л.П. Воронина	37-38
---------------	-------

Дисфункция сфинктера Одди

как причина абдоминальной боли:	
терапия или инвазивное лечение?	43

ГЕПАТОЛОГІЯ

Современные подходы к диагностике и лечению

алкогольного гепатита	
С.М. Ткач	27-29

Антиоксидантная защита и современные возможности

лечения хронических заболеваний печени	
Ю.М. Степанов, О.Я. Бабак, Т.Д. Звягинцева	40-41

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Хронічний біліарний панкреатит:

етіологічні аспекти, патогенетичні механізми	
До числа найбільш поширених причин розвитку хронічного панкреатиту належать ураження печінки і жовчовивідних шляхів. Ведення таких хворих потребує урахування багатofакторних патогенетичних механізмів, наявних коморбідних станів, а реабілітація їх часто буває довготривалою і не завжди ефективною.	
Л.С. Бабінець, К.Ю. Кицай	44-46

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Метастатический колоректальный рак:

роль молекулярного профилирования в принятии клинического решения	39
---	----

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Использование количественного определения HBsAg

для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции	
Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) был открыт около 50 лет назад и по-прежнему является наиболее надежным маркером инфекции, вызванной вирусом гепатита В.	
И.А. Зайцев	52

Академія здорового харчування та нутріофармакології — шлях до підвищення теоретичних знань та практичних навичок лікарів різних спеціальностей з питань профілактики та лікування захворювань людини

Стан здоров'я населення є показником соціально-економічного розвитку країни, невід'ємною складовою рівня та якості життя людей. За даними Продовольчої і сільськогосподарської організації ООН (FAO), від голоду або неповноцінного харчування у світі страждають майже 3 млрд осіб. Водночас ожиріння і пов'язані з неправильним харчуванням захворювання у розвинених країнах в наш час поширилися на країни, що розвиваються. До таких держав належить Україна. Згідно з прогнозами до 2030 року у країнах з низькими та середніми рівнями доходів смертність від неінфекційних захворювань (НІЗ) зросте на 82% порівняно із смертністю в 2008 році. У 2012 році в Україні було зареєстровано понад 1 млн 330 хворих на цукровий діабет, 8 тис. з яких – діти. При цьому за останні 9 років кількість дітей із цукровим діабетом у віці до 6 років в Україні збільшилася вдвічі. За прогнозами фахівців, у наступні 10 років загальна кількість випадків смерті через діабет зросте у понад 50%.

В наш час значна частина дітей та молоді України страждає від надмірної маси тіла та ожиріння, різко збільшилася частота випадків цукрового діабету не тільки 1, а й 2 типу, що традиційно вважається цукровим діабетом дорослих, «помолодшали» жовчнокам'яна хвороба, остеохондроз, існує ризик раптової смерті на уроках фізкультури. Лікування будь-якого хронічного захворювання коштує дорого. Порушення обміну речовин і енергії не тільки лежать в основі розвитку НІЗ, але й можуть стати причиною ушкоджень органів і тканин та сприяти виникненню інших захворювань. Нормальний перебіг метаболічних реакцій на молекулярному рівні залежить від нутрітивного забезпечення організму. Дефіцит незамінних амінокислот, жирних кислот, вітамінів та мінералів призводить до порушень клітинних мембран, синтезу ферментів, гормонів та інших регуляторних факторів, підсилення процесів вільнорадикального окислення та ін. Останні досягнення біохімії харчування, експериментальні та клінічні дані щодо лікувального впливу окремих компонентів їжі дозволяють виділити такий фармакологічний напрямок, як нутріфармакологія. Лікування нутрієнтами має значні переваги перед синтезованими хімічними сполуками, бо відповідає основному принципу лікування — безпечності.

Введення змін у харчування вимагає вирішення низки непростих питань, одне з яких — навчити лікарів та населення країни принципам здорового харчування. Втілення профілактичних заходів неможливе без участі медичних працівників. В нашій країні відсутня цілісна система підготовки лікарів з питань харчування. При всіх захворюваннях в комплекс лікувальних заходів обов'язково включають корекцію харчування і медикаментозну терапію. Якщо фармакології в вищих медичних закладах освіти виділяють цілий рік навчання, то питанням харчування в програмах кафедр гігієни відводиться невелика кількість навчальних годин, присвячених потребам здорової людини в енергії та харчових речовинах. Цих знань недостатньо для профілактики захворювань та корекції харчування хворих.

Сьогодні дієтологія належить до перспективних галузей медицини, що

інтенсивно розвиваються у США та країнах Європи. Харчові речовини широко використовуються в якості лікарських середників для лікування багатьох хвороб людини. Лікар-практик, який несе велику відповідальність за пацієнта в лікуванні основного захворювання відповідно до його кваліфікації, у більшості випадків не володіє достатнім запасом знань, необхідних для корекції обмінних порушень та дієтичної профілактики прогресування цього ж захворювання. Так, офтальмолог може прекрасно прооперувати катаракту, проте він не знає, які дати рекомендації щодо харчування для профілактики розвитку катаракти. Лікаря-ортопеду простіше замінити зношений суглоб на штучний, ніж призначити харчування, яке б попереджало передчасне старіння та пошкодження тканин суглобів.

Кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика вже протягом 15 років на курсах спеціалізації та удосконалення з дієтології навчає лікарів призначати персоналізоване харчування з урахуванням метаболічного статусу пацієнта, а дієти за Певзнером у закладі згадуються тільки в історичному аспекті. МОЗ України тільки в минулому році відмовилося від номерних лікувальних дієт, запропонувавши ще більш узагальнені рекомендації з урахуванням маси тіла. Але такий підхід припустимий лише для того, щоб нагодувати хворого під час короткотривалого перебування в стаціонарі, проте він не відповідає основному принципу сучасної дієтології — індивідуальному харчуванню з урахуванням всієї наявної у пацієнта патології, факторів ризику захворювань, стану всіх видів обміну речовин.

З метою підвищення рівня знань лікарів щодо здорового та дієтичного харчування, а також застосування нутрієнтів з лікувальною та профілактичною метою на кафедрі в межах Національної школи гастроентерологів, гепатологів України створено Академію здорового харчування та нутріофармакології, яка планує регулярно проводити виїзні сесії тематичної підготовки лікарів різних спеціальностей з питань дієтології та нутріофармакології.



VIII Українська гастроентерологічна тиждень: в пошуках нових рішень для сучасної практики



24-25 вересня в г. Дніпропетровське відбулась VIII Українська гастроентерологічна тиждень, яку традиційно проводять Українська гастроентерологічна асоціація (УГА) і Інститут гастроентерології НАМН України. Учасниками конференції стали більше 300 лікарів-гастроентерологів і представників інших спеціальностей з різних областей України. В межах шести пленарних засідань і трьох супутніх симпозиумів провідні вітчизняні вчені представили доповіді і лекції по питаннях організації гастроентерологічної служби, діагностики, лікування і профілактики захворювань органів травлення і коморбідних розладів. Пропонуємо читачам ознайомитися з деякими матеріалами конференції.



Перше пленарне засідання відкрив директор ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов, який доповів про напрямки наукової роботи Інституту, перспективи міжнародного співробітництва, а також про проблеми на шляху розвитку української науки в області гастроентерології.

Було відзначено, що Інститут гастроентерології НАМН України є провідним профільним центром країни, але в своїй діяльності стикається з тими ж проблемами, що і інші подібні установи в Україні:

- відсутність бюджетного фінансування для виконання науково-дослідницьких робіт;
- складність залучення перспективних молодих учених в зв'язі з низькою зарплатною платою;
- відсутність чіткої концепції розвитку системи охорони здоров'я в Україні і ролі науково-дослідницьких інститутів в ній;
- невідповідність законодавчої бази по питаннях міжнародної наукової співпраці;
- складність в залученні інвестицій для реалізації науково-організаційних завдань.

Тем не менше науковий колектив Інституту шукає альтернативні можливості продовження досліджень і міжнародного співробітництва. Так, в даний час ведеться робота по залученню грантів в межах програми наукових досліджень і інновацій Європейського Союзу HORIZON 2020. Від Інституту для участі в конкурсі подані проекти:

- дослідження структурно-функціональних змін на етапах формування і прогресування стеатозу і фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки з допомогою еластометрії, САР-функції;
- розробка критеріїв формування груп ризику і скринінгу передракових станів шлунка на основі дослідження патогенетичних механізмів їх розвитку;
- визначення критеріїв ранньої неінвазивної діагностики стеатозу печінки у дітей.

Відкриваються перспективи співпраці з кількома профільними інститутами США: Національним інститутом досліджень діабету, захворювань нирок і шлунково-кишкового тракту, Національним інститутом проблем старіння, Національним інститутом проблем вживання алкоголю і алкоголізму, Національним інститутом здоров'я дитини і розвитку людини.

Дослідження молодих учених Інституту гастроентерології НАМН України неодноразово відзначені дипломами, грамотами і преміями на наукових форумах різного рівня. Використовуючи сучасні інформаційні технології, молоді спеціалісти освоюють новий перспективний спосіб залучення інвестицій для продовження своїх наукових досліджень — краудфандинг (від англ. crowd-funding — колективне співробітництво людей, які

добровільно об'єднують свої гроші або інші ресурси, як правило, за допомогою Інтернету, щоб підтримати проекти інших людей або організацій).

Діяльність Інституту не обмежується науковою роботою — заклад є клінічним центром експертного рівня по наданню допомоги пацієнтам гастроентерологічного профілю. В планах — відкриття відділення мініінвазивних технологій діагностики і лікування гастроентерологічних хворих, освоєння методу ендоскопічного ультразвукового дослідження, створення Всеукраїнського центру моніторингу стеатозу і фіброзу при дифузних захворюваннях печінки, актуалізація проблем дитячої гастроентерології, в частині організації центру по ранній верифікації стеатозу і фіброзу печінки у дітей, продовження роботи по підготовці протоколів (стандартів) гастроентерологічної допомоги, створення умов для стажировки наукових співробітників в провідних гастроентерологічних центрах за кордоном.



Головний зовнішній спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України по спеціальності «Гастроентерологія», завідувачка кафедрою гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Наталя Вячеславівна Харченко охарактеризувала сучасний стан гастроентерологічної

служби України, що стоїть перед нею найближчі завдання і напрямки оптимізації. В доповіді була представлена неутішительна статистика — зростання поширеності захворювань органів травлення серед населення нашої країни на 28,5% за останні 5 років. В їх структурі лідирують гастрити і дуоденіти (4304 на 100 тис. населення, по даним Центру медичної статистики МЗ України за 2014 г.), холецистити і холангіти (3803), захворювання підшлункової залози (2474), язви шлунка і дванадцятипалої кишки (2457), хронічні гепатити (875 на 100 тис. населення). З іншої сторони, збільшення охоплення диспансеризацією (с 4938 на 100 тис. населення в 2010 г. до 12 453 на 100 тис. населення в 2014 г.) свідчить про покращення діагностики і скринінгу деяких захворювань.

Висловлює тривогу тенденція до різкого скорочення кількості спеціалізованих коек в стаціонарах (на 985 за 5 років) і гастроентерологічних кабінетів в поліклініках (на 142 за 5 років). На фоні скорочення штату лікарів-гастроентерологів (на 214 за 5 років) це обмежує доступність і знижує якість спеціалізованої допомоги.

К основним досягненням останніх років професор Н.В. Харченко віднесла розробку і впровадження уніфікованих клінічних протоколів (стандартів) надання медичної допомоги пацієнтам з найбільш поширеними і соціально значимими захворюваннями органів травлення: гастроєзофагіальної рефлюксною хворобою (ГЕРБ), диспепсією, хронічним панкреатитом, пептичними

язвами шлунка і дванадцятипалої кишки, алкогольним гепатитом, аутоімунним гепатитом, неалкогольною жировою хворобою печінки. На етапі затвердження в МЗ знайдено протокол надання допомоги пацієнтам з запальними захворюваннями кишечника.

Почата робота по підготовці настанов і протоколів по наданню допомоги пацієнтам з цирозом печінки, плановому перегляду настанов і протоколів по диспепсії. В якості прототипів використовуються останні рекомендації по функціональній диспепсії, засновані на нових доказаних даних, опубліковані експертними організаціями Великої Британії (2014) і Японії (2015).

С метою оптимізації статистичної звітності підготовлено і опубліковано методичне керівництво для лікарів «Класифікація хвороб органів травлення» (2014).

В доповіді були перераховані напрямки подальшого розвитку гастроентерологічної служби:

- реорганізація служби з акцентом на посиленні амбулаторного етапу гастроентерологічної допомоги і профілактики захворювань органів травлення;
- практичне впровадження настанов і протоколів надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю, Державного формуляра лікарських засобів, робота по забезпеченню відповідності локальних протоколів національним (підготовка до переходу на страхову медицину);
- удосконалення законодавчої бази, яка регламентує роботу лікаря-гастроентеролога як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах;
- впровадження нових кваліфікаційних вимог до лікарів-гастроентерологів і проведення процесу післядипломної підготовки спеціалістів в відповідності з новими вимогами.



В науковій програмі конференції було приділено багато уваги захворюванням, в частині ГЕРБ. Доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця Сергій Михайлович Ткач висвітлює сучасні підходи до первинної і профілактичної терапії ГЕРБ.

ГЕРБ є найпоширенішим захворюванням органів травлення (не менше 20% дорослого населення в розвинених країнах) з вираженою тенденцією до зростання захворюваності. Щорічний приріст захворюваності ГЕРБ на 5% пов'язують з першою хвилею пандемії ожиріння. Надмірна вага є одним з найбільш значущих факторів ризику розвитку ГЕРБ. За останні 10 років прийнято 4 міжнародних консенсусів по ГЕРБ: Всесвітній Монреальський консенсус (2005), європейський — Гітсдський консенсус (2008), клінічні рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації (2008) і Американської колегії гастроентерологів (2012). В Україні також опубліковані вітчизняні клінічні рекомендації і стандарти надання допомоги пацієнтам з ГЕРБ, в яких узагальнено найкращий світовий досвід.

Згідно з консенсусом Американської колегії гастроентерологів (2012) в якості стартової терапії ГЕРБ рекомендується 8-тижневий курс терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП), метою якої є зняття основних симптомів і загоєння ерозивного езофагіта (сильна рекомендація з високим рівнем доказаності). Лікування повинно починатися з одноразового прийому стандартної дози ІПП вранці за 30-60 хвилин до сніданку. У пацієнтів з частичним (недостаточним) відкликом на стандартну дозу можна змінювати час прийому або удвоїти дозу ІПП, особливо при виникненні нічних симптомів і розладів сну. Якщо пацієнт при строгому дотриманні режиму лікування не відповідає на терапію подвійними дозами ІПП, правомочен діагноз рефрактерної ГЕРБ.

Професор С.М. Ткач звернув увагу на те, що згідно з консенсусом АСГ, заснованим на переконливих доказах, немає суттєвих відмінностей в ефективності різних ІПП, і це стосується не тільки ефекту купірування основних симптомів через 2-3 дні, але і результату терапії ГЕРБ впродовж 2-4 тижнів. В той же час молекули ІПП відрізняються шляхами і швидкістю метаболізації в організмі, а також профілями безпеки і фармакодинаміки взаємодії, що і повинно визначати вибір конкретного препарату, особливо у хворих з коморбідними станами. Так, лівовращаючий стереоізомер омепразолу — S-омепразол — в меншій ступені піддається метаболізму з участю фермента CYP2C19, тому більше стає

количество после первого прохождения через печень достигает мишени действия — протонных помп париетальных клеток желудка. Пантопразол отличается иным путем метаболизма и меньшей зависимостью от генетического полиморфизма фермента системы цитохрома печени CYP2C19, что определяет меньший диапазон межлекарственных взаимодействий и более высокую безопасность. Это важно, например, для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно консенсусу ACG поддерживающее лечение должно проводиться у больных, у которых после отмены ИПП вновь появляются симптомы, а также у пациентов с осложнениями, включая эрозивные эзофагиты и пищевод Барретта. Поддерживающую терапию ИПП следует назначать в наименьших эффективных дозах, обычно половинных (например, 20 мг пантопразола), желателен режим по требованию (для купирования возобновляющихся симптомов) или с перерывами. Эта рекомендация ACG носит условный характер и основана на доказательствах низкого качества. Однако профессор С.М. Ткач рекомендует именно стратегию поддерживающей терапии по требованию вместо длительного постоянного приема, аргументируя это тем, что у всех пациентов, непрерывно принимающих ИПП более 2 мес, развивается компенсаторная гипергастринемия, вследствие чего после прекращения приема ИПП в 90% случаев наблюдается рецидив симптоматики.



Также лектор обратил внимание на то, что ACG рекомендует хирургическое лечение ГЭРБ как одну из опций, но не пациентам, которые не отвечают на терапию ИПП (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности), поскольку в таких случаях симптомы, как правило, связаны не с кислотным рефлюксом, а с другими причинами. То есть вместо направления на хирургическое лечение, что часто происходит на практике при неэффективности ИПП, следует пересмотреть диагноз и продолжить обследование пациента.

Актуальные вопросы профилактики рака желудка и антихеликобактерной терапии обсуждались на сателлитном симпозиуме «Хронический гастрит: пути оптимизации диагностики и лечения», в рамках которого выступили профессор Ю.М. Степанов, Н.В. Харченко и Г.Д. Фадеенко. Лекторы напомнили участникам симпозиума, что инфекция *H. pylori* признана основным фактором риска развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии эпителия желудка, которые в свою очередь являются предраковыми состояниями. Эрадикация *H. pylori* является частью стратегии первичной и вторичной профилактики рака желудка на всех этапах континуума канцерогенеза — от стадии хронического гастрита до предотвращения рецидива у пациентов, которые перенесли операцию по поводу рака желудка, однако эффективность эрадикации максимальна именно на ранних стадиях гастрита, до развития метаплазии и дисплазии. Профессор Ю.М. Степанов рассмотрел некоторые типичные ошибки, которые допускают врачи при проведении антихеликобактерной терапии:

- 1) определение антител к *H. pylori* методом иммуноферментного анализа, который на сегодняшний день не рекомендуется для контроля успешности эрадикации;
- 2) монотерапия ИПП при хроническом гастрите и язвах желудка, что приводит к транслокации бактерий *H. pylori* из антрума в тело желудка и ускоряет развитие атрофического гастрита;
- 3) использование неполноценных (неполных или не рекомендованных Маастрихтским консенсусом) схем антихеликобактерной терапии, что способствует селекции резистентных штаммов *H. pylori* и обуславливает неудачи повторного лечения.

Профессор Н.В. Харченко напомнила, что рак желудка в Украине является второй по частоте формой рака у мужчин после рака легких и у женщин после рака грудной железы. Популяционный скрининг рака желудка применяется только в странах с самыми высокими уровнями заболеваемости — в Японии и Корее. При таком уровне заболеваемости, как в Европе и США, повсеместный скрининг признан экономически неоправданным, но должен проводиться в группах риска, к которым следует относить пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, аденоматозными полипами желудка, а также перенесенными операциями на желудке. Большое значение имеют образ

жизни и питание. Риск развития рака желудка связан с высоким содержанием соли в рационе, употреблением рафинированных продуктов, а также голоданием. Превентивный эффект оказывает употребление капусты (гликозинаты), кресс-салата, бобовых (изофлавоноиды), пищевых волокон и каротиноидов.

Доказаны проканцерогенные свойства *H. pylori*, обусловленные экспрессией высокоиммунотогенных белков CagA и VacA. CagA продуцируют 60–70% штаммов *H. pylori* в Западной Европе и почти 100% азиатских штаммов. Этот белок способен повреждать клетки желудочного эпителия и межклеточные контакты, стимулирует пролиферацию и активирует воспаление. Вакуолизирующий цитотоксин VacA продуцируют 50% штаммов *H. pylori*. VacA индуцирует процессы воспаления и апоптоза париетальных клеток, что может приводить к развитию атрофии желудочного эпителия. В исследовательских целях гены, кодирующие CagA и VacA, выявляют методом полимеразной цепной реакции в биоптатах слизистой оболочки желудка. Для практической медицины предложены первые коммерческие тесты по определению в сыворотке крови антител класса IgG к CagA с помощью иммуноферментного метода (ELISA).

Метаанализ 16 исследований демонстрирует, что эрадикация *H. pylori* ведет к статистически достоверному регрессу атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, а также к достоверному регрессу кишечной метаплазии в антральном отделе, но не в теле желудка (Y.J. Kong, 2014).

Условием эффективной профилактики рака желудка является ранняя диагностика предраковых состояний, что в рутинной практике затруднительно ввиду очень ограниченной доступности современных эндоскопических методов (узкоспектральной эндоскопии, оптического увеличения) и низкой частоты выполнения биопсий.

В любой клинической ситуации, когда врач не уверен в необходимости диагностики и эрадикации инфекции *H. pylori*, дополнительным аргументом «за» должен стать профилактический эффект в отношении рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным семейным анамнезом.



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник в лекции «Фиброз печени: возможен ли его регресс?» представил новые мировые тенденции в интерпретации клинического значения фиброза и цирроза на разных стадиях хронических заболеваний печени.

В 2013 г. известный патоморфолог M. Pinzani предложил новое определение цирроза как стадии развития различных хронических заболеваний печени, не обязательно последней, необратимой или летальной. Цирроз — гетерогенное состояние с точки зрения этиологии, гистологических особенностей, клинических проявлений, подходов к терапии. Известно, что механизмы и темпы перестройки паренхимы печени в сторону роста соединительной ткани, а также клинические исходы такого ремоделирования различаются в зависимости от этиологии поражения органа — метаболической (неалкогольная жировая болезнь печени), алкогольной (алкогольная болезнь печени), вирусной (инфицирование вирусами гепатита С и В), холестатической, медикаментозной, токсической.

Фиброз и цирроз больше не считаются необратимыми, и дискуссии сместились к вопросу, какой фиброз и при каких условиях может регрессировать. Предлагаются следующие ответы (P. Bedossa, 2013):

- регресс более вероятен на ранних стадиях фиброза, когда возможно ферментативное разрушение образовавшихся фиброзных септ;
- важным условием является отсутствие обширного сосудистого тромбоза (сохранность портальных сосудов и центральной вены);
- регресс фиброза возможен при поддержке регенерации гепатоцитов и задержке некротического воспаления, что предполагает воздействие на причину заболевания печени.

Продолжается поиск недорогих и надежных лабораторных маркеров фиброза, которые позволят более точно определять степень фиброза, темпы его прогрессирования и клинический прогноз. Такими маркерами могут стать сывороточные адипонектин и цитоцератин 18 (чувствительность и специфичность последнего оцениваются в 78 и 87% соответственно).

Данные последних исследований заставляют пересмотреть клиническое значение фиброза при ряде заболеваний печени. Так, установлено, что именно фиброз, а не стеатогепатит, является основной причиной общей заболеваемости и смертности у пациентов с НАЖБП (Sodeberg, 2010; Younossi, 2011; Ekstedt, Angulo, 2015). В недавно опубликованных исследованиях с парными биопсиями печени было установлено, что по темпам прогрессирования фиброза пациенты с неалкогольным стеатозом и стеатогепатитом делятся на «медленных прогрессоров» (около 80% больных) и «быстрых прогрессоров» (около 20%) (C. Day et al., 2015). Прогрессирование



до стадий F3–4 у 16% пациентов происходила в среднем за 4,4 года (Brunet et al., 2014). При этом темпы прогрессирования фиброза коррелируют с выраженностью стеатоза печени.

Лектор перечислил современные направления поиска эффективного лечения фиброза:

- обнаружение у известных препаратов антифибротических свойств;
- создание новых препаратов, воздействующих на известные механизмы фиброза;
- развитие биотехнологий.

К препаратам с антифибротическими свойствами можно отнести простагландин E2, пентоксифиллин, фосфатидилхолин, донаторы NO, витамин E, адеметионин, силимарин, урсодезоксихолевую кислоту. Перспективы связаны с новыми препаратами: антагонистами рецепторов TGFβ, блокаторами кальциевых каналов T-типа, амилоридом, фактором роста гепатоцитов.

Помимо фармакотерапии изучается влияние коррекции образа жизни. Установлено, что у пациентов с избыточной массой тела снижение веса на 9% существенно влияет на стеатоз печени, незначительно подавляет воспаление, но не влияет на фиброз (S.A. Harrison et al., 2009).



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак в своей лекции обратил внимание на клинические аспекты проблемы абдоминальной боли. Согласно отчету Всемирной организации гастроэнтерологов и эндоскопистов (OMGE) точность диагностики причин боли составляет лишь 50%, а промежуток времени между появлением

боли в животе и верификацией диагноза (включая случаи онкологической патологии) достигает от 8–22 недель при заболеваниях пищевода до 24–37 недель при патологии кишечника (R.E. Glasgow et al., 2003). В связи с этим лектор призвал врачей уточнять как можно больше характеристик боли при опросе и осмотре пациентов, а также напомнил о том, что боль — это всегда физическое страдание, которое требует первоочередных действий. Врач не должен допускать ситуаций, когда пациент неделями испытывает боль, пока не установлен диагноз. Поскольку наиболее частой причиной абдоминальной боли является спазм гладких мышц органов брюшной полости, для быстрого облегчения состояния пациента до выяснения первопричины боли основано применение спазмолитиков. При органической патологии спазмолитическая терапия является симптоматической, а при функциональных расстройствах — патогенетической. В отличие от ненаркотических и опиатных анальгетиков спазмолитики не стирают симптоматику и не маскируют проявления возможных острых состояний, а дополнительными преимуществами от устранения спазма являются восстановление пассажа содержимого полого органа (химуса, желчи) и улучшение кровоснабжения его стенки.

В качестве примера универсального спазмолитика первой линии, сбалансированного по эффективности и безопасности, профессор О.Я. Бабак назвал хорошо знакомый и врачам, и пациентам дротаверин (Но-Шпа). Благодаря спазмолитическому действию на гладкую мускулатуру большинства органов брюшной полости Но-Шпа может применяться на первичном этапе для купирования спастической боли неуточненного происхождения (особенно при сочетанной локализации болей), а после постановки диагноза назначаться в качестве основного средства спазмолитической терапии. В клинических исследованиях доказана эффективность дротаверина при ряде заболеваний: спастической дискинезии желчевыводящих путей, пилороспазме, для купирования боли при язвенной болезни, синдроме раздраженного кишечника. Благодаря двойной дозировке действующего вещества Но-Шпа форте помогает быстро устранить спазм и связанную с ним боль.

Дальнейшее освещение пленарных заседаний планируется в следующих номерах.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**,
фото **Людмилы Онищук**



А.С. Свиницкий¹, Г.А. Соловьева^{1,2}, Е.Н. Ревенко¹, Е.Г. Курик^{2,3}, В.А. Яковенко², Е.Л. Кваченюк⁴, Н.В. Дынник¹

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев; ² Универсальная клиника «Обериг», г. Киев;

³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев;

⁴ Киевский городской консультативно-диагностический центр

Оптимизация эрадикационной терапии

Открытие австралийских исследователей Робина Уоррена и Барри Маршала заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить целую группу Нр-ассоциированных заболеваний. Инфекция *Helicobacter pylori* (Нр) считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка. Широкое проведение антихеликобактерной терапии (АХТ) с целью эрадикации инфекции в ряде стран Западной Европы, а также в США, Японии и Австралии позволило существенно снизить уровень инфицированности и заболеваемости Нр-ассоциированными заболеваниями и предотвратить опасные исходы этих патологий (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, аденокарцинома желудка и др.).

Основной задачей АХТ является поддержание уровня эрадикации >85% и предупреждение повышения антимикробной резистентности в общей популяции. В то же время сейчас наблюдается постепенное снижение уровня эрадикации Нр, и задача лечения инфекции Нр становится сложной, прежде всего из-за снижения эффективности стандартной тройной терапии с 90% в 1990-х гг. до <60%. Основной причиной неудачи эрадикации является антимикробная резистентность. Например, резистентность к кларитромицину снижает эффективность стандартной тройной терапии до 35-60%. Тенденция к росту резистентности Нр к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. В 2012 году на симпозиуме, посвященном 30-летию открытия Нр, проф. Francis Megraud докладывал про результаты исследования чувствительности Нр в большинстве стран Европы, которое проводилось в 2008-2009 гг. Общий уровень резистентности к кларитромицину составил 17%. Если рассмотреть подробнее данные по странам, то можно видеть разброс между минимальным уровнем резистентности, составившим примерно 5% в Нидерландах, и максимальным — 36% — в Австрии. Таким образом, в большинстве стран северных регионов Европы резистентность довольно низкая, тогда как в странах Южной, Восточной и Центральной Европы она выше (15%). На сегодняшний день известно, что эффективность АХТ может зависеть от целого ряда факторов.

Пролонгация курса АХТ с 7 до 10-14 дней повышала уровень эффективности на 9-12%, в настоящее время этот показатель составляет 3-5%.

Включение препарата висмута (Де-Нол) в состав схем АХТ является одним из наиболее эффективных и доступных способов оптимизации лечения инфекции Нр. Общеизвестно, что висмута трикалия дицитрат (ВТД) обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным (АХБ) действием за счет целого спектра механизмов. Реализация антибактериального эффекта ВТД в отличие от антибиотиков происходит за счет местного «антисептикоподобного» действия. При контакте ВТД с Нр происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной клетки, нарушается бактериальная адгезия, синтез бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс. Исследования последних лет показали, что одним из механизмов повреждения Нр является модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке. Можно предположить, что именно за счет различий в реализации антибактериального действия по сравнению с антибиотиками, а также воздействия на несколько мишеней, резистентность Нр к ВТД не развивается. Помимо антибактериального эффекта препарата на сегодняшний день описаны и многие другие:

- образования слизистого геля в краях и дне язвы;
- стимуляция синтеза простагландинов группы Е;
- повышение выделения НСО₃-мукоцитом в желудочную слизь;
- депонирование эпидермального фактора роста в зоне язвы;
- связывание с пепсином.

Применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также четвертым компонентом в схемах стандартной тройной АХТ первой линии, в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола. Недавнее исследование В. Ergul и соавт. показало существенное увеличение эффективности тройной схемы АХТ при включении ВТД до 90,7%.

Применение высоких доз ИПП приводит к более выраженному антисекреторному действию, что определяет значимое повышение эффективности схем АХТ первой линии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабых значениях рН.

По результатам метаанализа, проведенного А. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества над стандартными дозами ИПП.

Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков является многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения. К возможным механизмам АХБ действия пробиотиков относят:

- выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма Нр;
- подавление адгезивных свойств Нр;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в том числе ингибирование высвобождения ИЛ-8 в ответ на инвазию Нр.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., а также *Bifidobacterium lactis* и *B. bifidum*. Несколько метаанализов демонстрируют, что добавление вышеуказанных пробиотических средств в стандартные схемы АХТ увеличивает частоту эрадикации, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с АХТ.

Для оптимизации АХТ и повышения ее эффективности мы провели сравнительное исследование эффективности стандартной тройной терапии и стандартной тройной терапии с добавлением ВТД (Де-Нол).

Материалы и методы

В исследование включили 80 пациентов, которых разделили на 2 группы. I группу составили 37 пациентов, принимавших стандартную тройную терапию (1-я схема — ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней), II — 43 пациента, которые принимали стандартную тройную терапию

Таблица 1. Морфологическая характеристика антрального гастрита в исследуемых группах (n, %)

Признак	I группа (n=37)	II группа (n=43)	p критерий χ^2
Степень воспаления			
Нет	n, %	0	0
I степень	n, %	19	43
II степень	n, %	17	22
III степень	n, %	1	2,7
Степень активности			
Нет	n, %	6	16,2
I степень	n, %	22	59,5
II степень	n, %	9	24,3
III степень	n, %	0	0
Атрофия			
Нет	n, %	7	18,9
I степень	n, %	26	70,3
II степень	n, %	4	10,8
III степень	n, %	0	0
Метаплазия			
Нет	n, %	18	44,2
полная (тонкокишечная)	n, %	13	35,1
неполная (толстокишечная)	n, %	5	13,5
Дисплазия низкой степени	n, %	2	5,4
p=0,525 $\chi^2=1,30$			
p=0,931 $\chi^2=0,143$			
p=0,890 $\chi^2=0,227$			
p=0,718 $\chi^2=0,660$			
p=0,468 $\chi^2=0,522$			

Таблица 2. Морфологическая характеристика гастрита тела желудка в исследуемых группах (n, %)

Признак	I группа (n=37)	II группа (n=43)	p критерий χ^2
Степень воспаления			
Нет	n, %	20	54,1
I степень	n, %	16	43,2
II степень	n, %	1	2,7
III степень	n, %	0	0
Степень активности			
Нет	n, %	27	73,0
I степень	n, %	9	24,3
II степень	n, %	1	2,7
III степень	n, %	0	0
Атрофия			
Нет	n, %	30	81,1
I степень	n, %	6	16,2
II степень	n, %	1	2,7
III степень	n, %	0	0
Метаплазия			
Нет	n, %	33	89,2
Полная (тонкокишечная)	n, %	4	10,8
неполная (толстокишечная)	n, %	0	0
Дисплазия низкой степени	n, %	0	0
p=0,984 $\chi^2=0,03$			
p=0,506 $\chi^2=1,36$			
p=0,554 $\chi^2=1,80$			
p=0,548 $\chi^2=1,21$			
p=0,351 $\chi^2=0,871$			



А.С. Свиницкий

Г.А. Соловьева



с добавлением Де-Нола (2-я схема — ИПП + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + Де-Нол 120 мг 4 раза в сутки 10 дней). Пациенты обеих групп были статистически однородны по полу, возрасту, спектру диагностированных заболеваний. Основным показателем для проведения эрадикационной терапии был хронический Нр-ассоциированный гастрит. Исследование проводилось на протяжении 7 лет.

Эзофагогастродуоденоскопия

Комплексная видеоэзофагогастродуоденоскопия производилась при помощи видеоконтекста Olympus EVIS EXERA II двумя видеоэзофагогастродуоденоскопами:

- 1) Olympus Q-180 с высокой разрешающей способностью и узкополосной визуализацией;
- 2) Olympus Q-160Z с функцией высокой разрешающей способности, высокого увеличения (до $\times 115$), узкополосной визуализацией.

Оценивали ямочный рисунок слизистой оболочки желудка (СОЖ) и рисунок капиллярной сети с использованием узкополосного спектра (NBI) и высокого увеличения ($\times 115$). Для усиления качества изображения применяли хромоэндоскопию с красителями.

Выполняли политопную биопсию со всех выявленных патологических участков СОЖ (биопсийные щипцы типа «крокодил + крысиный зуб», FB-55K-1; Olympus Optical CoLTD, Япония). Минимально брали биоптаты из пяти зон. При этом обязательно производилась биопсия в антральном отделе желудка по малой и большой кривизне, в углу желудка, теле желудка по малой и большой кривизне. Имея возможность использовать эндоскопию с функциями высокой разрешающей способности, высоким увеличением

(до $\times 115$), узкополосной визуализацией, хромоскопию, эндоскопически оценивали наличие участков атрофии, метаплазии, дисплазии и дополнительно брали биоптаты из этих участков (рис. 1). Выполняли фото- и видеофиксацию хода исследования на жесткий диск персонального компьютера.

Гистологические исследования

Образцы СОЖ каждой зоны, промаркированные отдельно, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал проводили в гистопроцессоре карусельного типа STP-120. Для заливки парафиновых блоков использовали станцию ЕС-350, для нарезания парафиновых блоков — ротационный микротом серии НМ-340Е, для покраски гистологических препаратов — автомат Robot-Stainer HMS-740 (все аппараты фирмы Carl Zeiss Micro Imaging GmbH, Германия). Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, алциановым синим. Использовали микроскоп Axioskop 40 с фотокамерой AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия).

Для оценки атрофии СОЖ использовали визуально-аналоговую шкалу OLGA (2008). Согласно рекомендациям российских морфологов, предложенным на III съезде патологоанатомов (Самара, 2009), мы объединяли принцип визуально-аналоговой шкалы Модифицированной Сиднейской системы и табличной оценки степени и стадии хронического гастрита. Также устанавливали степень воспаления, активности, атрофии, метаплазии антрального гастрита и гастрита тела желудка, степень обсеменения Нр согласно Сиднейской системе с учетом дополнений, сформулированных в Хьюстонской классификации, отличали I, II, III степень воспаления, активности, атрофии, обсеменения Нр.

Методы диагностики Нр

Биоптат слизистой оболочки с большой кривизны антрального отдела желудка предварительно размещали на индикаторном диске тест-системы для выполнения быстрого уреазного теста. Кроме вышеописанного уреазного теста, Нр диагностировали гистологическим методом, определяли антиген Нр в кале с помощью моноклональных антител. Мы окрашивали срезы из парафиновых блоков по Гимзе (рис. 2). Гистологические препараты просматривали на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss) при увеличении 200 (рис. 2).

Критериями оценки лечения были:

- процент эрадикации Нр;
- исчезновение (уменьшение) воспаления, активности;
- динамика атрофии, кишечной метаплазии.

Исследования (ЭГДС, гистологические исследования, методы диагностики Нр) проводили до лечения всем пациентам. Контрольные исследования выполняли через 1,3 года или 3–6 месяцев в зависимости от степени атрофии и протоколов ведения пациентов с предраковой патологией желудка (атрофическим гастритом, кишечной метаплазией, дисплазией), разработанных в клинике «Обериг» и согласующихся с MAPS.

Результаты

Распределение пациентов в двух исследуемых группах согласно гистологическим данным отображено в таблицах 1 и 2.

Как видно, большинство пациентов были с атрофическим антральным гастритом, что отражает общую тенденцию распределения гастритов в нашей популяции. По наличию воспаления и активности в антральном отделе желудка и их распределению по степеням между группами не было выявлено достоверных различий. Почти у половины больных регистрировался пангастрит, то есть фиксировалось воспаление и в теле, и в антральном отделе желудка. У большей части пациентов I и II группы гастрит был активным в антральном отделе желудка и неактивным в теле желудка. Атрофия в большей степени регистрировалась в антральном отделе желудка: у 81,1% пациентов I группы

и у 83,7% больных II группы. В теле желудка атрофия наблюдалась у 27,0% пациентов I группы и у 20,9% II группы. Дисплазия низкой степени была зарегистрирована в 10% случаев. Так же, как и в антральном отделе, пациенты двух исследуемых групп не отличались по наличию и распределению гастрита тела желудка по степеням воспаления, активности, атрофии. Также не было выявлено достоверных различий в наличии кишечной метаплазии и ее типов в теле и антральном отделе желудка.

Оценка эрадикации Нр проводилась быстрым уреазным тестом и гистологическим методом. Частота эрадикации Нр при лечении двумя исследуемыми схемами отображена в таблице 3.

Частота эрадикации при применении стандартной тройной терапии остается низкой — 62,2%. В нашем предыдущем исследовании, в котором сравнивалась частота эрадикации при применении тройной и четвертной терапии, частота эрадикации при применении тройной терапии составила 48,3%. Наши данные отражают современные тенденции клинического применения АХТ, которые характеризуются снижением эффективности классической тройной схемы эрадикационной терапии.

Для оптимизации эрадикации мы использовали Де-Нол, который добавляли к стандартной тройной терапии. При применении тройной терапии с Де-Нолом уровень эрадикации Нр составил 83,7%, демонстрируя прирост в 21,5%. Очевидно, такая эффективность II схемы терапии объясняется многообразным действием ВТД, который рассматривается как перспективное средство для преодоления резистентности Нр к антибиотикам. Так, в контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследования Q. Sun и соавт. (2010), продемонстрировавшие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности Нр к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной АХТ с дополнительным включением препарата ВТД с 7 до 14 дней (так называемая альтернативная висмут-содержащая квадротерапия).

Уменьшение воспаления, активности коррелирует с эрадикацией Нр (табл. 4). При применении I схемы терапии эрадикация Нр составила 62,2%, исчезновение (уменьшение) воспаления — 64,9% в антруме, 64,7% — в теле желудка, исчезновение активности — 58,1% в антруме, 60,0% — в теле желудка. При применении II схемы эрадикация Нр составила 83,7%, исчезновение (уменьшение) воспаления — 88,4% в антруме, 94,7% — в теле желудка, исчезновение активности — 88,9% в антруме, 88,9% — в теле желудка. Так как пациенты наблюдались через 1 год и через 3 года после эрадикации Нр, выраженного регресса атрофии нами не наблюдалось. Уменьшение степени атрофии в теле желудка наблюдалось у 1 (8,1%) пациента I группы и у 3 (25,6%) больных II группы ($p > 0,05$). Тенденция более выраженного уменьшения атрофии наблюдалась у пациентов, принимавших схему терапии с Де-Нолом.

Обсуждение

Традиционно к способам повышения эффективности эрадикационной терапии относят удлинение сроков лечения, увеличение дозы используемых антибиотиков и применение новых антибиотиков. Однако эти методы имеют ряд недостатков. Удлинение сроков лечения и увеличение дозы антибиотиков приводят к снижению рентабельности терапии и повышению риска развития побочных эффектов, тогда как эффективность эрадикации возрастает всего лишь на 9–12% по сравнению с семидневной схемой лечения. Использование новых антибиотиков в схемах эрадикации является лишь временным решением проблемы, так как при их использовании в течение нескольких лет высока вероятность развития устойчивости Нр и к этим препаратам. К тому же применение «терапии спасения», в частности

Схема лечения	Уреазный тест (отрицательный)	Гистология (Нр – не обнаружено)
I схема (n=37)	24 (64,9)	23 (62,2)
II схема (n=43)	37 (86,0)	34 (83,7)
p, критерий χ^2	p=0,026 $\chi^2=4,93$	p=0,029 $\chi^2=4,78$

Таблица 4. Динамика воспаления, активности, атрофии в двух исследуемых группах (n, %)					
Показатель			I схема (n=37)	II схема (n=43)	p критерий χ^2
Успешная эрадикация Нр	n, %	23/37 (62,2)	36/43 (83,7)	p=0,029* $\chi^2=4,78$	
Уменьшение или исчезновение воспаления	антрум	n, %	24/37 (64,9)	38/43 (88,4)	p=0,012* $\chi^2=6,3$
	тело	n, %	9/17 (64,7)	18/19 (94,7)	p=0,023* $\chi^2=5,17$
Уменьшение степени активности	антрум	n, %	18/31 (58,1)	32/36 (88,9)	p=0,003* $\chi^2=8,35$
	тело	n, %	6/10 (60,0)	8/9 (88,9)	p=0,153 $\chi^2=2,04$
Уменьшение степени атрофии	антрум	n, %	0	0	-
	тело	n, %	1/7 (8,3)	3/7 (25,6)	p=0,237 $\chi^2=1,4$

* – разница между группами статистически значима (p<0,05).

* — разница между группами статистически значима ($p < 0,05$).

с левофлоксацином, по ряду данных отнюдь не приводит к значительному увеличению показателей эрадикации. Увеличение дозы антисекреторных препаратов не всегда оптимально с точки зрения соотношения цена/качество и не уменьшает частоту развития осложнений язвенной болезни — например, кровотечений. Целесообразным является включение ВТД (Де-Нола), первичная и вторичная резистентность Нр к которому отсутствует и при использовании которого не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотик-ассоциированная диарея и дисбиоз кишечника.

В период 2008–2015 гг. мы провели два крупных сравнительных исследования эффективности АХТ. Результаты одного исследования были опубликованы в 2015 году. Сравнивались два стандартных режима терапии: тройная и квадротерапия с препаратом висмута. Было показано, что квадротерапия с препаратом висмута значительно превосходит тройную как по проценту эрадикации Нр, так и по динамике воспалительных изменений в СОЖ. Эрадикация Нр была достигнута у 48,3% пациентов (уреазный тест), 55,2% больных (гистология), получавших тройную терапию, и у 81,9% (уреазный тест) и 88,9% пациентов, получавших квадротерапию с Де-Нолом ($p = 0,0001$). Уменьшение воспаления, активности достоверно превалировало у пациентов, принимавших квадротерапию. Настоящее исследование показывает значительное превосходство схем терапии с ВТД (Де-Нол). Добавление Де-Нола к стандартной тройной терапии увеличивает процент эрадикации Нр на 21,5%. Эрадикация при применении стандартной тройной терапии остается низкой и, по данным настоящего исследования, составляет 62,2%. При добавлении к стандартной тройной терапии Де-Нола эрадикация составляет 83,7%, что превышает порог в 80%. Очевидно, такую эффективность тройной терапии при добавлении Де-Нола можно объяснить многообразными эффектами ВТД, в том числе его антибактериальной активностью.

Уменьшение степени воспаления, активности в слизистой оболочке как антрального отдела, так и тела желудка, коррелирует с эрадикацией Нр. При применении I схемы терапии исчезновение (уменьшение) воспаления составило 64,9% в антруме, 64,7% — в теле желудка, исчезновение активности — 58,1% в антруме, 60,0% — в теле желудка. При применении II схемы исчезновение (уменьшение) воспаления составило 88,4% в антруме, 94,7% — в теле желудка, исчезновение активности — 88,9% в антруме, 88,9% — в теле желудка. Положительная динамика воспалительных изменений значительно превалирует у пациентов, принимавших тройную терапию с добавлением Де-Нола (четвертную).

Выводы

1. Эффективность эрадикации при применении стандартной тройной терапии остается низкой и составляет 48,8–62,2%.
2. Добавление ВТД (Де-Нола) к стандартной тройной терапии значительно повышает ее эффективность. Прирост эрадикации составляет 21,5%.
3. При применении стандартной тройной терапии с добавлением ВТД (Де-Нол) наблюдается существенная позитивная динамика воспалительного процесса в СОЖ.

Список литературы находится в редакции.

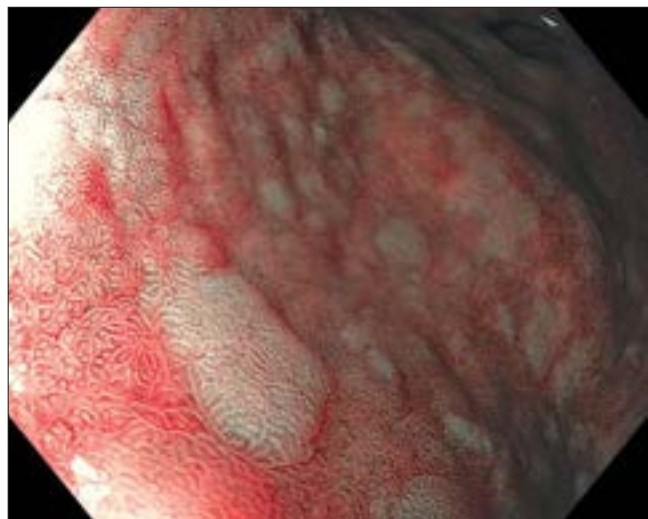


Рис. 1. Эндоскопическая фотография. Тонкокишечная метаплазия слизистой оболочки тела желудка. Эндоскопическое исследование в узком спектре света (NBI), с высоким увеличением ($\times 115$). Хромоскопия 1,5% уксусной кислотой

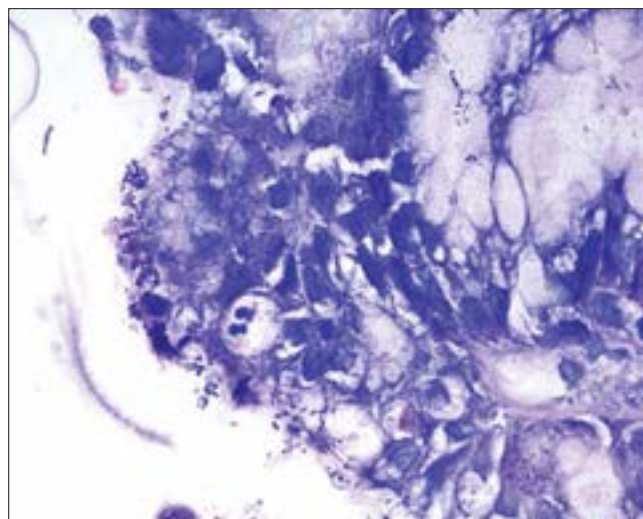


Рис. 2. Бактерии Нр в эпителии и на поверхности эпителия СОЖ (высокая степень колонизации). Окраска по Гимзе. Увеличение $\times 40$



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

Регистрационные свидетельства: Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 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. Старонаводяницкая, 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.

Панкреатит и гастродуоденальные язвы: двусторонняя патогенетическая связь и роль антисекреторной терапии

По материалам III Научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины
«Инновационные технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии»
(18-19 июня, г. Днепрпетровск)



Н.Б. Губергриц

В рамках второго пленарного заседания президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталия Борисовна Губергриц рассказала об особенностях патогенеза и лечения панкреатита у пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

— В норме гармония работы желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы в процессе пищеварения обеспечивается двусторонней нейрогуморальной регуляцией их функций. Ввиду наличия тесных анатомических и функциональных связей при заболевании одного из органов очень часто наблюдается коморбидная патология другого. Распространенным примером является острый или хронический панкреатит у пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным И.Н. Скрыпника (2002), в 20% случаев при пептической язве выявляются различные формы панкреатита. У пациентов с пептической язвой и хроническим гастритом в 14% случаев развивается хронический панкреатит, а в половине случаев — нарушение функции поджелудочной железы. У 80% больных с пептической язвой, которые лечатся в хирургических стационарах, можно обнаружить признаки поражения поджелудочной железы. При дуоденальной язве хронический панкреатит развивается в 1,8 раза чаще, чем при язве желудка, а острый панкреатит — в 2 раза чаще. При наличии рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки частота сочетания пептической язвы и хронического панкреатита повышается в 3 раза.

Патогенез панкреатита на фоне язвенной болезни связан в первую очередь с функциональными нарушениями (дисрегуляцией секреции) и анатомической блокадой выведения панкреатического сока. При повышении кислотопродуцирующей функции желудка (что является условием образования пептических язв) усиливается секретинная стимуляция поджелудочной железы, что ведет к повышению ее гидрокинетической функции и увеличению объема панкреатического секрета. Закисление просвета двенадцатиперстной кишки, особенно при сочетании с инфекцией *H. pylori*, вызывает дуоденит, компонентом которого является и отек фатерова соска, то есть папиллит. Папиллит — угроза для поджелудочной железы, так как при наличии отека фатерова соска легко нарушается отток панкреатического секрета. В условиях спазма сфинктера Одди и/или папиллита повышается внутрипротоковое давление и развивается панкреатит (реактивный панкреатит). В дальнейшем при развитии атрофического дуоденита гидрокинетическая функция поджелудочной железы снижается. Продукция ферментов при атрофическом дуодените страдает меньше, так как I-клетки, секретирующие холецистокинин, расположены в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки глубже S-клеток, продуцирующих секретин. Реже причиной острого панкреатита становится пенетрация дуоденальной язвы в поджелудочную железу.

Существует двусторонняя связь между панкреатитом и язвами. С одной стороны, постоянная секретинная стимуляция поджелудочной железы у пациентов с язвенной болезнью и повышенной желудочной секрецией хлористоводородной кислоты может приводить к развитию реактивного панкреатита. С другой стороны, снижение продукции панкреатических бикарбонатов приводит к закислению дуоденального просвета и снижению местного иммунитета, что создает условия для язвообразования в двенадцатиперстной кишке (панкреатогенные язвы). При остром панкреатите образованию язв способствуют массивная продукция фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, а также активация калликреин-кининовой системы и увеличение проницаемости кишечной стенки.

Общими причинами язвенной болезни и панкреатита могут выступать гиперпаратиреоз, алкоголизм, антифосфолипидный синдром, хроническая почечная недостаточность и гемодиализ, саркоидоз, системные заболевания соединительной ткани, длительный прием кортикостероидов.

Н.Б. Губергриц представила результаты выполненного под ее руководством клинического исследования, в котором изучались возможности повышения эффективности

лечения хронического панкреатита в сочетании с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. При остром панкреатите или обострении хронического панкреатита необходимо временно подавить внешнесекреторную функцию поджелудочной железы для создания функционального покоя органа и обеспечения оптимальных условий репарации повреждений. Исходя из современных представлений о механизмах регуляции панкреатической секреции, условием обеспечения функционального покоя поджелудочной железы является подавление секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Снижение кислотного компонента желудочного сока угнетает выработку в двенадцатиперстной кишке секретина — мощного стимулятора панкреатической секреции. Стандартом антисекреторной терапии являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Их применение также оправдано высокой частотой коморбидности хронического панкреатита и кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Были обследованы 136 больных хроническим панкреатитом с коморбидными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. 66 (48,5%) пациентов основной группы получали в качестве антисекреторного средства пантопразол (препарат Нольпаза) в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, а затем 20 мг 1 раз в сутки еще 14 дней. 70 (51,5%) больных группы сравнения получали омепразол по такой же схеме. При выявлении инфекции *H. pylori* проводилась эрадикационная терапия.

В контексте проблемы коморбидности Н.Б. Губергриц также обратила внимание на частое сочетание острого панкреатита с поражениями печени. При отечном панкреатите они встречаются в 13,4% случаев, при деструктивном — в 82%, при билиарном — в 74,2%, при алкогольном — в 39% случаев (S. Ichihara et al., 1992; Е.А. Крючина, 2000). Варианты поражения печени на фоне острого панкреатита — реактивный гепатит, жировая дистрофия, холестаз с вторичным холангитом, микроабсцессами. Безусловно, наличие такой коморбидности ограничивает выбор лекарственных средств.

В метаболизации ИПП задействованы печеночные ферменты системы цитохрома, а именно изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, которые обеспечивают процессы гидроксилирования и деалкилирования. При патологии печени применение препаратов с преимущественно печеночным путем метаболизации нежелательно в связи с возможными нарушениями в работе ферментных систем, токсичными влияниями метаболитов и непредсказуемыми лекарственными взаимодействиями. Исключением среди ИПП является пантопразол: он метаболизируется без участия указанных ферментов путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств.

К другим преимуществам препарата Нольпаза, который применялся в исследовании, лектор отнесла доказанную биоеквивалентность оригинальному пантопразолу; селективность, которая определяет минимум побочных эффектов; выраженный кислотосупрессивный эффект; высокую эффективность в схемах эрадикационной терапии, а также наличие двух форм выпуска (таблетированной и инъекционной), что облегчает индивидуализацию терапии в зависимости от степени тяжести заболевания.

По данным некоторых авторов, пантопразол в схемах эрадикационной терапии обеспечивает более высокую эффективность, чем другие ИПП. Эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *H. pylori* через 4 недели лечения составляет 88-91%, а через 8 недель — 98-100% (И.В. Маев и соавт., 2010; С.В. Бельмер, 2009; Т.Л. Лапина, 2009; P. Malfertheiner, 2000).

Кроме динамики клинических проявлений до и после лечения подробно исследовались параметры внешнесекреторной функции поджелудочной железы и наличие пищеварительных ферментов в крови. Для этого определяли уровни амилазы в крови и моче, дебиты уроамилазы, коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина, уровни иммунореактивного трипсина, иммунореактивной панкреатической фосфолипазы А2 и активность липазы в крови. После лечения проводилось прямое исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы: определялся дебит-час бикарбонатов, трипсина, липазы, амилазы при дуоденальном зондировании через 3-4 дня после отмены антисекреторного препарата. Также проводилось ультразвуковое исследование поджелудочной железы с определением показателей однородности ткани.

В результате тщательного обследования пациентов удалось выделить этиопатогенетические варианты сочетанной патологии гастродуоденальной зоны и поджелудочной железы. Снижение показателя дебит-часа бикарбонатов, который отражает нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, отмечалось у 53,5% пациентов; инфекция *H. pylori* выявлена у 58,1% больных; сведения о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП (как возможный фактор поражения гастродуоденальной зоны) — были получены в 26,5% случаев. Перечисленные факторы встречались у пациентов в разных сочетаниях. Так, у 8,9% больных этиологическими факторами язвообразования послужили хеликобактерная инфекция и прием НПВП, а у 7,4% пациентов имели место все три фактора.

Анализ динамики клинических проявлений показал, что частота уменьшения болевого синдрома к концу первой недели терапии была выше в основной группе (у пациентов, которые принимали Нольпазу) по отношению к группе сравнения (омепразол).

Уровень Р-изоамилазы крови, отражающий феномен уклонения в кровь панкреатических ферментов, в процессе лечения с применением Нольпазы демонстрировал более выраженную тенденцию к нормализации, чем в группе сравнения.

По результатам анализа фекальной эластазы после лечения, структура внешнесекреторной панкреатической недостаточности свидетельствовала в пользу более высокой эффективности терапии с применением Нольпазы. Легкая недостаточность была выявлена у 60,6% пациентов основной группы и 47,1% контрольной, умеренная недостаточность — у 7,6 и 27,2% соответственно; тяжелая — у 4,5 и 8,6% соответственно. Нормальная внешнесекреторная функция поджелудочной железы была зафиксирована, по данным анализа фекальной эластазы, у 27,3% пациентов группы Нольпазы и у 17,1% больных группы омепразола.

Частота успешной эрадикации инфекции *H. pylori* составила 94,7% в основной группе и 87,8% в группе омепразола (без достоверности различий).

На основании результатов исследования были сделаны следующие выводы:

- Нольпаза — эффективный антисекреторный препарат для купирования атак хронического панкреатита у пациентов с коморбидными гастродуоденальными язвами, который быстро облегчает болевой синдром;
- Нольпаза способствует созданию функционального покоя поджелудочной железы, препятствует уклонению панкреатических ферментов в кровь и улучшает внешнесекреторную функцию органа;
- Нольпаза улучшает сонографические показатели поджелудочной железы у больных с сочетанной патологией;
- Нольпаза эффективна в отношении заживления эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов с сочетанными заболеваниями;
- включение в терапевтический комплекс Нольпазы способствует улучшению качества жизни больных.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Современный алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ с позиций канцеропревенции

По материалам III Научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины
«Новейшие технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии» (18-19 июня, г. Днепропетровск).

По Монреальской классификации (2006) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) определяется как клиническое состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого вызывает симптомы, причиняющие беспокойство и/или обуславливающие развитие осложнений. Данная формулировка не обязывает врачей первичного звена к дополнительному обследованию пациента с типичными симптомами изжоги. Эмпирический подход к терапии заключается в назначении антисекреторных средств. Однако при этом часто ускользает от внимания такой важный аспект ведения пациентов с ГЭРБ, как профилактика рака пищевода. О том, какую важную роль могут играть врачи-гастроэнтерологи в канцеропревенции у данной категории пациентов, рассказал доцент кафедры физической реабилитации и спортивной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Чернявский.

— Распространенность ГЭРБ в западных странах составляет 10-20% (J. Dent et al., 2005), при этом далеко не все больные обращаются со своими симптомами к врачу. Пищевод Барретта (ПБ) обнаруживается у 4% всех пациентов, которым была выполнена эндоскопия, и у 9% мужчин старше 50 лет (A.C. Ford et al., 2005). В развитых странах ПБ встречается с частотой 2% и строго ассоциирован с ГЭРБ (J.B. Taylor et al., 2010). У пациентов с ПБ в 20 раз увеличивается риск развития аденокарциномы пищевода (F. Hvid-Jensen et al., 2011).

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Американской коллегии гастроэнтерологов (AGA/ACG-2013), которые актуальны и для отечественного здравоохранения, позволяют оптимизировать диагностику ГЭРБ на этапе первичной медицинской помощи. В соответствии с этими рекомендациями вероятный диагноз ГЭРБ может быть установлен при наличии типичных симптомов — изжоги и регургитации. При этом не требуется проведение эндоскопии, кроме случаев, когда присутствуют симптомы тревоги или высокий риск развития осложнений согласно данным анамнеза. Проведение контрольных эндоскопий также не требуется при отсутствии признаков метаплазии эпителия пищевода (ПБ).

Рациональным лечением неосложненной ГЭРБ для ликвидации симптомов и заживления эрозивного эзофагита является курсовой прием ингибитора протонной помпы (ИПП) в течение 8 недель. Этого достаточно для заживления эрозий при эзофагитах степени А-В по Лос-Анджелесской классификации. Значительных различий в эффективности разных ИПП нет, за исключением того, что в отношении новых препаратов, таких как эзомепразол и пантопразол, допускается более гибкая привязка к приемам пищи.

Исследование Lagergren и соавт. (1999) показало, что при частоте эпизодов изжоги более 2 в неделю и длительности заболевания более 12 лет риск развития рака пищевода резко возрастает. По результатам этого исследования, ГЭРБ была названа «проблемой третьего тысячелетия», но именно на этапе первичного обследования пациентов с симптомами ГЭРБ возможна эффективная профилактика рака. Гастроэнтеролог должен принимать индивидуальные решения о целесообразности проведения верхней эндоскопии, прежде всего на основании данных анамнеза. Эндоскопия показана при анамнезе изжоги дольше 5 лет и частоте симптомов более 2 раз в неделю. Даже если длительность заболевания невелика, но при этом частота симптомов составляет 2 эпизода в неделю, высока вероятность обнаружения эрозий пищевода. В данном случае эндоскопия позволяет более обоснованно выбирать дозу и длительность терапии ИПП, чем при эмпирическом назначении. Пациенты старше 50 лет (особенно мужчины) также должны быть подвергнуты эндоскопии. При наличии рефрактерных симптомов эндоскопия необходима для

обнаружения или исключения других органических причин. Загрудинные симптомы, которые пациент описывает как изжогу, могут быть проявлением уже развившейся аденокарциномы.

По Монреальской классификации ГЭРБ — это клинический или эндоскопический диагноз (N.J. Vakil et al., 2006). ПБ — это сугубо морфологический диагноз, который основывается на обнаружении замещения чешуйчатого эпителия пищевода метapластическим цилиндрическим эпителием. Эндоскопическая диагностика ПБ сопряжена с рядом трудностей, которые в основном обусловлены ограниченными аппаратными возможностями. Трудно выявить участок дисплазии в эпителии Барретта: требуется высокое разрешение эндоскопа (>850 тыс. пикселей), оптическое увеличение и прицельная биопсия каждого подозрительного участка. Даже среди экспертов-патологов, которые занимаются проблемой ПБ, не достигнут консенсус в отношении критериев разграничения дисплазии высокой степени и ранней аденокарциномы. Поэтому при обнаружении участка дисплазии препарат должен быть изучен двумя экспертами. Достоверным признаком ПБ являются бокаловидные клетки, однако даже если они не попали в биопсийный препарат, при наличии кишечной метаплазии эпителия пищевода риск развития аденокарциномы составляет до 3%.

Стратегии эндоскопического лечения различаются в зависимости от степени изменений эпителия пищевода. У пациентов с ПБ и признаками дисплазии высокой степени оптимальной является радикальная стратегия — эндоскопическая резекция всего участка ПБ, в том числе для тщательного морфологического исследования препарата. Радиочастотная абляция (РЧА) в настоящее время признана лучшей методикой лечения плоской дисплазии высокой степени, а также удаления остатков ПБ после эндоскопической резекции. Без применения РЧА частота рецидивов неоплазии может достигать 30% (O. Pech et al., 2008; N.J. Shaheen et al., 2009). При дисплазии низкой степени РЧА используется сама по себе как альтернатива наблюдательной стратегии (контрольные эндоскопии с биопсией).

Исследование EURO II, результаты которого были недавно опубликованы (N. Phoa et al., 2015), подтвердило эффективность РЧА при ПБ. Полная эрадикация неоплазии была достигнута в 92% случаев, а в 87% случаев отмечалась полная эрадикация кишечной метаплазии. Частота рецидивов неоплазии в течение последующих 25 мес наблюдения пациентов составила 4%.

В Украине уже также имеется успешный опыт применения РЧА в лечении больных с ПБ. Для наших пациентов стоимость этой процедуры остается высокой. Однако анализ стоимости и эффективности в контексте канцеропревенции показывает, что в случаях обнаружения дисплазии высокой

степени стратегия с применением РЧА более эффективна и менее затратна, чем стратегия наблюдения с повторными эндоскопиями и ожидание возникновения показаний к оперативному лечению. Также РЧА оптимальна в случае подтвержденной и стабильной дисплазии низкой степени (сопоставимая стоимость в сравнении с выжидательной стратегией). Только при ПБ без дисплазии РЧА уступает стратегии наблюдения в отношении медико-экономической эффективности с учетом низкого риска развития аденокарциномы. В этом случае рекомендовано проведение эндоскопий каждые 3-5 лет с биопсией из четырех квадрантов участка ПБ (H. Chin et al., 2012).

После эндоскопического лечения ПБ условия для регенерации многослойного плоского эпителия пищевода достигаются путем назначения длительной антисекреторной терапии ИПП. Ее отличия от базисной терапии ГЭРБ — двойные дозы и длительность курса.

Например, рекомендованный режим лечения эзомепразолом — по 40 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель (6 мес). По окончании этого курса проводится контрольная эндоскопия. Если исследование подтверждает эффективность терапии (дефекты слизистой пищевода заместились нормальным эпителием), то далее пациента можно вести по общему алгоритму лечения ГЭРБ: терапия ИПП 1 раз в сутки перед завтраком или в режиме «по требованию» с целью контроля симптомов. Контрольные эндоскопии проводятся с интервалом 3-5 лет.

Неудачи антисекреторной терапии прежде всего обусловлены недостаточным compliance: многие пациенты не осознают необходимость поддерживающей терапии в режиме постоянного приема ИПП, так же как и необходимость коррекции образа жизни. Не способствует достижению взаимопонимания с врачом и полипрагмазия — назначение помимо ИПП дополнительных препаратов без доказанной эффективности. В ряде случаев даже адекватно назначенная терапия ИПП при высоком compliance не эффективна. Речь идет о рефрактерной ГЭРБ, которая может быть не связана с действием кислоты. Устойчивые к антисекреторной терапии симптомы обусловлены щелочным рефлюксом, функциональными расстройствами или имеют психосоматическую основу.

Compliance зависит и от выбора ИПП. Удачным примером является Эзомеалокс, представленный на украинском рынке компанией «Санофи». Его название ассоциируется у пациентов с популярным антацидным средством Маалокс того же производителя, который многие из них принимали для купирования изжоги до обращения к врачу. Поэтому больные легче соглашаются принимать Эзомеалокс для лечения ГЭРБ. Кроме того, на фоне оригинального эзомепразола и аналогов других производителей Эзомеалокс отличается удачным соотношением цены и качества, что позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов.

Действующим веществом препарата Эзомеалокс является эзомепразол (S-омепразол) — левовращающий изомер омепразола с более высокой биодоступностью, что обеспечивает быстрое начало действия и длительное поддержание терапевтической концентрации. Кроме того, фармакокинетика S-изомера в меньшей степени зависит от вариабельности скорости печеночного метаболизма у разных пациентов. В совокупности эти характеристики обуславливают более длительный и стабильный антисекреторный эффект препарата по сравнению с другими ИПП, которые содержат смесь стереоизомеров в равных пропорциях.

У пациентов с недостаточным ответом на стартовый режим лечения, а также с ночными или вариабельными симптомами эксперты AGA/ACG рекомендуют индивидуально подбирать частоту и/или время приема ИПП. Повышение дозы или замена препарата могут обеспечить дополнительный эффект. При полном отсутствии ответа на терапию следует пересмотреть диагноз (исключить другие возможные причины возникновения симптомов).

После прекращения приема ИПП терапия должна быть вновь назначена в случае возобновления симптомов ГЭРБ, а также при повторном развитии эрозивного эзофагита и ПБ. При длительном приеме ИПП (в течение нескольких лет) может наблюдаться феномен рикошета (возврата симптомов), обусловленный компенсаторной гипергастринемией. Поэтому для длительного приема следует подобрать минимальную эффективную дозу или перейти на прием «по требованию».

Тем не менее терапия ИПП остается основой обеих стратегий ведения пациентов с позиций канцеропревенции. ИПП назначаются как в качестве базисной терапии ГЭРБ при стратегии наблюдения с повторными эндоскопиями, так и после эндоскопического лечения ПБ с целью обеспечения условий для восстановления нормального эпителия пищевода и контроля симптомов кислого рефлюкса.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие практические выводы:

- Диагностика типичных случаев ГЭРБ по клиническим проявлениям не затруднительна.
- Антисекреторная терапия ИПП курсом 8 недель является необходимой и достаточной при рефлюкс-эзофагите без ПБ.
- Для пациентов с ПБ с позиций канцеропревенции актуальны две стратегии:
 - 1) постоянный прием ИПП и наблюдение с повторными эндоскопиями;
 - 2) эндоскопическое лечение с последующим длительным курсом приема ИПП в двойных дозах.
- Для принятия решений о выборе стратегии ведения пациента обязательна экспертная оценка гистологических препаратов двумя патоморфологами, которые специализируются на ПБ.
- С учетом актуальности проблемы надлежащей диагностики предраковых состояний желудочно-кишечного тракта перспективным представляется создание экспертных эндоскопических центров, готовых к приему пациентов из всей Украины и сотрудничеству с зарубежными коллегами в плане принятия клинических решений.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ДЕКСІЛАНТ

декслансопразол

24 ^{ГОДИНИ}

Єдиний ІПП
із ДВОФАЗНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ^{1, 2}



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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ (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 А02В С06. **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 Фармасьютікал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

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



ТОВ «Такеда Україна»:
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929,
www.takeda.ua

Декслансопрозол с модифицированным высвобождением в лечении ГЭРБ и эрозивного эзофагита

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – клиническое состояние, при котором периодически происходит ретроградный заброс содержимого желудка в пищевод, что проявляется типичными симптомами жгучей загрудинной боли и/или регургитацией. К атипичным симптомам ГЭРБ относятся хронический кашель, осиплость голоса, ощущение кома или боль в горле (P.J. Kahrilas et al., 2008). Подходы к фармакотерапии ГЭРБ направлены на подавление продукции кислоты париетальными клетками желудочного эпителия с целью уменьшить объем и кислотность желудочного содержимого. Для лечения ГЭРБ применяются такие антисекреторные препараты, как антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа (H_2 -антагонисты) и ингибиторы протонной помпы (ИПП). H_2 -антагонисты обеспечивают быстрое начало действия и эффективно подавляют продукцию кислоты, однако их применение ограничено в связи с кратковременным эффектом и развитием тахифилаксии вследствие адаптации H_2 -рецепторов и усиленной секреции гастрина (D. Gillen et al., 2001). ИПП блокируют завершающий этап продукции кислоты посредством необратимого связывания с протонными помпами, что делает их неактивными. Этот эффект ничем не компенсируется, пока не будут синтезированы новые протонные помпы. Только активные протонные помпы могут быть заблокированы ИПП, их активация происходит после приема пищи.

Модель ингибирования протонных помп, разработанная G. Sachs (1997), предполагает, что две трети активированных помп блокируются ИПП, а около одной трети помп остаются неингибированными и способными секретировать кислоту. Кроме того, не все протонные помпы активируются едой (примерно 75%), поэтому считается, что при последующих приемах пищи происходит активация резервных помп, что также вносит свой вклад в кислотопродукцию. Поскольку все ИПП имеют одинаковый механизм действия и по своей природе являются молекулами с коротким периодом полужизни (около 1-2 ч), то после снижения их концентрации в плазме крови до уровня ниже терапевтического открывается возможность для активации протонных помп и усиления секреции кислоты. Также важно отметить, что постоянно происходит регенерация протонных помп, их популяция на мембранах париетальных клеток полностью обновляется за 48 ч (G. Sachs et al., 1995). Поскольку пища является преимущественным стимулом для активации протонных помп, принимать препараты ИПП рекомендуется незадолго (в пределах часа) до завтрака, чтобы обеспечить последующее снижение базальной и стимулированной секреции кислоты в течение дня.

За 20 лет накопилось достаточно данных о безопасности и эффективности ИПП в лечении ГЭРБ, но проблема резистентности к терапии остается актуальной. Симптомы ГЭРБ персистируют у 25-40% пациентов, которые принимают ИПП для лечения эрозивного эзофагита (P.O. Katz et al., 2006). Особенно выраженными бывают ночные симптомы, обусловленные синтезом новых протонных помп в промежутках между действием принятых доз ИПП.

Эффективность ИПП в лечении умеренной тяжести и тяжелого эрозивного эзофагита (C и D по Лос-Анджелесской классификации) является недостаточной более чем у 25% пациентов (M.B. Fennerty et al., 2005). Даже при достижении полного заживления эрозий частота рецидивов достигает 26% у больных, которые продолжают прием ИПП (K. Lauritsen et al., 2003; T.O. Kovacs et al., 2009). Около трети пациентов ИПП назначают для приема дважды в сутки вопреки утвержденным инструкциям производителей (J.M. Inadomi et al., 2003), чтобы улучшить общий контроль симптомов и облегчить ночную изжогу. Последствием такой практики стало увеличение расходов на лечение и ухудшение комплайенса. Кроме того, рекомендация принимать каждую дозу ИПП в промежутке до 60 мин перед приемами пищи (предпочтительно перед полноценным завтраком) не выполняется многими пациентами, которые не завтракают или привыкли принимать лекарства во время или после еды.

Практика назначения ИПП идет вразрез с рекомендациями и инструкциями. По результатам одного опроса, более трети врачей первичного звена считают, что время приема ИПП не имеет значения, а 29% гастроэнтерологов не вспомнили, когда следует принимать препараты (A.F. Barrison et al., 2001). Клинические ограничения ИПП и проблемы с комплаенсом создали пробел неудовлетворенных потребностей в ведении пациентов с ГЭРБ. Идеальный препарат, который мог бы заполнить этот пробел, должен быть не менее эффективным при эрозивной и неэрозивной ГЭРБ, чем другие ИПП, обеспечивать продленное действие в течение дня, чтобы подавлять протонные помпы, активируемые приемами пищи или синтезируемые de novo в промежутках между приемами очередной дозы, при приеме один раз в сутки независимо от еды, высокой безопасности и хорошей переносимости, присущими классу ИПП.



Декслансопрозол MR: обзор характеристик препарата

Лансопрозол представляет собой рацемическую смесь, образованную равными количествами (50:50) (R)-лансопрозола (также известного как декслансопрозол) и (S)-лансопрозола. Эти два энантиомера определялись по отдельности в крови после приема 30 мг лансопрозола здоровыми добровольцами. Установлено, что среднее значение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) были от 3 до 5 раз выше у декслансопрозола, чем у (S)-лансопрозола (H. Katsuki et al., 1996). Это говорит о том, что печеночная метаболизация лансопрозола стереоселективна: быстрее выводится (S)-энантиомер, в результате чего декслансопрозол дольше остается в кровотоке и действует в организме. Декслансопрозол окисляется в печени под действием ферментов системы цитохрома CYP2C19 и CYP3A4 с последующей конъюгацией, образованием неактивных метаболитов и их выведением с мочой и калом.

Период полувыведения декслансопрозола у здоровых лиц и у пациентов с симптомной ГЭРБ составляет примерно 1-2 ч, что сопоставимо с другими ИПП. Формула двухфазного высвобождения (Dual Delayed Release, DDR™), разработанная для пероральной лекарственной формы декслансопрозола, продлевает действие препарата в организме намного больше, чем это обеспечивает замедленный клиренс декслансопрозола по сравнению с (S)-лансопрозолом. Формула двухфазного высвобождения обеспечивает выход двух порций препарата в проксимальной и в более дистальной части тонкой кишки. Раздельное высвобождение порций обеспечивается двумя типами гранул с кишечнорастворимой оболочкой, помещенными в желатиновую капсулу. После растворения внешней капсулы в желудке гранулы первого типа выделяют препарат при достижении проксимального отдела двенадцатиперстной кишки, обеспечивая первую фазу всасывания декслансопрозола, профиль которой сопоставим с таковым у лансопрозола. Пик концентрации этой порции декслансопрозола в плазме наступает в течение 1-2 ч после приема капсулы. Следующая порция высвобождается из гранул второго типа дистальнее по ходу тонкой кишки и создает второй пик концентрации декслансопрозола в течение 4-5 ч после приема. Цель второй фазы высвобождения – обеспечить поступление достаточного количества препарата в промежутках между приемами очередных доз для лучшего контроля

кислотности в течение суток. В результате кривая концентрации декслансопрозола MR в плазме становится двухпиковой, и время поддержания эффективной концентрации увеличивается до 12 часов после приема (рис. 1).

Связь между экспозицией декслансопрозола после приема декслансопрозола MR и его кислотосупрессивным эффектом, оцениваемым по внутрижелудочной pH, изучена в двух независимых исследованиях с рандомизированным перекрестным дизайном и общим анализом (M. Vakil et al., 2009). 83 здоровым добровольцам назначали 30, 60, 90 и 120 мг декслансопрозола MR. Системная экспозиция декслансопрозола, оцениваемая по показателям C_{max} и AUC, была пропорциональна дозе и не зависела от времени. Эти два исследования подтвердили, что технология двухфазного высвобождения DDR™ продлевает действие препарата. Было установлено, что доза ниже 30 мг может приводить к субоптимальному контролю кислотности желудочного сока, а дозы выше 90 мг не обеспечивают дальнейшего прироста эффекта.

Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность трех доз декслансопрозола MR (60, 90 и 120 мг) и лансопрозола в дозе 30 мг сравнивались в открытом одноцентровом перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев (W. Zhang et al., 2007). Через 5 дней при приеме один раз в сутки декслансопрозол MR в дозе 60 мг обеспечивал достоверно более высокую среднесуточную интрагастральную pH по сравнению с лансопрозолом в дозе 30 мг (4,55 против 4,13 соответственно; $p < 0,001$), а также достоверный прирост времени с интрагастральной pH > 4 в течение суток (71 против 60% соответственно; $p < 0,01$). Доза 90 мг декслансопрозола MR обеспечивала удержание pH > 4 в течение 70% времени суток; фармакодинамика дозы 120 мг была сопоставимой.

Влияние пищи на фармакокинетику и фармакодинамику декслансопрозола MR изучалось у 46 здоровых лиц (R.D. Lee et al., 2009). Фармакокинетика в состоянии насыщения (при приеме препарата за 5 мин до и через 30 мин после жирного завтрака) по сравнению с приемом натощак характеризовалась в 1,09 раза большей экспозицией по показателям C_{max} и AUC. Таким образом, биодоступность в состоянии насыщения повышалась. Также было показано, что системная экспозиция при приеме декслансопрозола MR за 30 мин до жирного завтрака биоэквивалентна таковой при приеме препарата натощак. Различия значений среднесуточной интрагастральной pH и % времени с pH > 4 были клинически незначительными при разных вариантах приема декслансопрозола MR до или после еды, что указывает на отсутствие влияния пищи и времени приема пищи на фармакодинамику препарата.

Поскольку ИПП традиционно назначаются для приема перед завтраком, важно было определить, можно ли принимать декслансопрозол с продленным высвобождением в разное время в течение дня, поскольку это может обеспечить гибкость режима лечения.

Влияние времени приема декслансопрозола MR на его фармакокинетику и фармакодинамику изучалось у 44 здоровых добровольцев, которые перед этим в рандомизированном перекрестном режиме принимали препарат ежедневно в течение пяти дней за 30 мин до завтрака, ланча, обеда или перекуса на ночь. Концентрация препарата в плазме и 24-часовая интрагастральная pH измерялись на пятый день каждого режима приема (R.D. Lee et al., 2009). Системная экспозиция декслансопрозола не различалась при приеме перед ланчем, обедом или вечерним перекусом. Минимальные, но статистически достоверные различия среднесуточной интрагастральной pH (на 0,2) были обнаружены между режимами приема перед завтраком и перед ланчем. Также отличался % времени с pH > 4 (на 7%) между режимами приема перед завтраком и перед вечерним перекусом. Других достоверных различий интрагастральной pH при приеме препарата перед завтраком и в другое время в течение дня не было выявлено. Таким образом, при приеме декслансопрозола не обязательно придерживаться определенного расписания, что наряду с отсутствием влияния пищи на его фармакокинетику и фармакодинамику делает режим лечения более гибким.

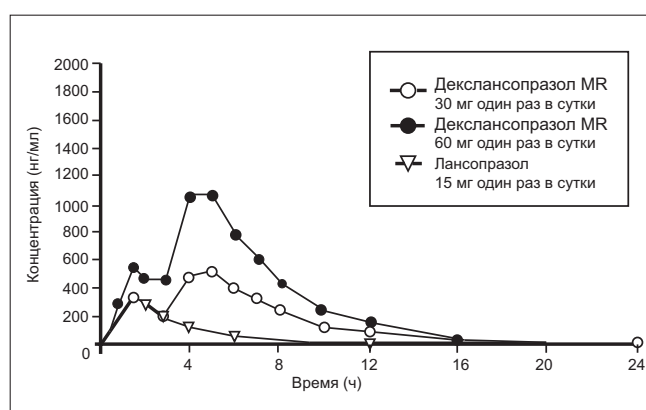


Рис. 1. Средние профили время-концентрация декслансопрозола MR на 5-й день приема (M. Vakil et al., 2009)

* $p = 0,004$ в сравнении с лансопрозолом.

* В Украине данный препарат зарегистрирован как Дексилант (Такеда)

Продолжение на стр. 24.

E.T. Wittbrodt, C. Baum, D.A. Peura

Декслансопразол с модифицированным высвобождением в лечении ГЭРБ и эрозивного эзофагита

Продолжение. Начало на стр. 23.

Декслансопразол MR: клинические исследования

Программа клинических исследований декслансопразола MR была самой большой среди всех ИПП и состояла из шести исследований с участием более 4,5 тыс. пациентов. Целью программы было установить эффективность и безопасность препарата при лечении и поддерживающей терапии эрозивного эзофагита и для контроля симптомов неэрозивной ГЭРБ.

Заживление эрозивного эзофагита

В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях с одинаковым дизайном изучали эффективность и безопасность декслансопразола MR (60 и 90 мг) по сравнению с лансопразолом (30 мг) в качестве лечения эрозивного эзофагита (P. Sharma et al., 2009). Все исследуемые дозы препаратов назначались для приема один раз в сутки в промежутке до 60 мин перед завтраком. Длительность терапии составила 8 нед. Все пациенты были старше 18 лет с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом. Исключались больные с инфекцией *Helicobacter pylori* или пищеводом Барретта. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГД) выполняли исходно (для подтверждения наличия эрозий слизистой пищевода) и повторно через 4 и 8 нед. Первичной конечной точкой служил процент пациентов с эндоскопически подтвержденным заживлением эрозий на 8-й неделе. В качестве вторичных исходов оценивали процент участников с заживлением умеренной тяжести и тяжелого эрозивного эзофагита (C и D по Лос-Анджелесской классификации) на 8-й неделе, а также процент заживления эзофагита других стадий на 4-й неделе. Целевая доля пациентов с эзофагитом C и D по Лос-Анджелесской классификации составила 30% в соответствии с указанием FDA на особые трудности лечения этой субпопуляции больных.

Исходные демографические данные пациентов не различались между группами. Частота заживления эрозий на 8-й неделе после приема обеих доз декслансопразола MR была выше, чем в группе лансопразола, по данным одного из исследований (исследование 1). Декслансопразол MR в дозе 60 мг не уступал по эффективности, а в дозе 90 мг превосходил лансопразол, по данным другого исследования (рис. 2). Частота заживления на 4-й неделе превышала 64% во всех группах как по общей частоте, так и по методу таблиц вероятности. Частота заживления средней тяжести и тяжелого эрозивного эзофагита была достоверно выше на терапии декслансопразолом MR в дозе 60 мг, чем в группе лансопразола, по данным исследования 1. Обе дозы декслансопразола MR не уступали по эффективности лансопразолу, по данным исследования 2. Медиана процента дней без изжоги была выше 80% у пациентов, которые принимали обе дозы декслансопразола MR, что было сопоставимо с результатами в группах лансопразола.

Поддерживающая терапия эрозивного эзофагита

Пациенты, у которых было достигнуто заживление эрозий пищевода в ранее упомянутых исследованиях, включались в одно из двух исследований, спланированных для оценки стабильности ремиссии в течение 6 мес. В первом исследовании декслансопразол MR в дозах 30 и 60 мг сравнивали с плацебо (D.C. Metz et al., 2009), во втором исследовании с плацебо сравнивали дозы 60 и 90 мг (C. Howden et al., 2009). Плацебо-контролируемый дизайн был стандартным для исследований эффективности поддерживающей терапии эзофагита. Последняя эндоскопия, выполненная в рамках предшествующих исследований по оценке эффективности заживления, считалась

исходной в этих исследованиях. Повторные эндоскопии проводили через 1, 3 и 6 мес для подтверждения отсутствия воспаления. Первичной конечной точкой эффективности служил процент больных, у которых заживление поддерживалось в течение 6 мес. Вторичными конечными точками были процент дней без дневной и ночной изжоги, а также процент ночей без изжоги.

В исследовании декслансопразола MR в дозах 30 и 60 мг по сравнению с плацебо включили 445 пациентов. Частота отмены препарата составила 83% в группе плацебо и 34% в каждой из групп декслансопразола MR, преимущественно в связи с рецидивом эрозивного эзофагита. Заживление поддерживалось достоверно лучше в обеих группах декслансопразола MR по сравнению с плацебо, и этот результат был стабильным для всех градаций эрозивного эзофагита, включая умеренную и тяжелую. Медианы процента суток и ночей без изжоги также были достоверно выше на фоне приема обеих доз декслансопразола MR по сравнению с плацебо: 96% суток и 99% ночей за 6 мес при приеме 30 мг декслансопразола MR против 29 и 72% соответственно в группе плацебо.

Купирование симптомов неэрозивной ГЭРБ

Контроль симптомов неэрозивной ГЭРБ остается трудной задачей для клиницистов, поскольку происхождение симптомов может быть или не быть связано с действием кислоты и часто остается неизвестным. В этом исследовании сравнивали две дозы декслансопразола MR (30 и 60 мг) с плацебо у пациентов с нормальной слизистой оболочкой пищевода по данным ЭГД (R. Fass et al., 2009). В исследование включали больных с жалобами на изжогу, испытываемую в течение как минимум шести последних месяцев и последние 4-7 дней, но минимальная тяжесть симптомов не регламентировалась. Кроме ЭГД не применялись другие методы исследования пищевода, такие как pH-метрия, и не предпринимались попытки идентифицировать или исключить пациентов с функциональной изжогой. Препараты назначались слепым методом для приема 1 раз в сутки утром в течение 28 дней. Пациенты отмечали симптомы в дневниках дважды в день аналогично предыдущим исследованиям. Исследователи оценивали эффективность контроля симптомов через 2 и 4 нед. Первичной конечной точкой был процент 24-часовых периодов, свободных от симптомов изжоги, за 28 дней. Вторичными конечными точками были процент дней и ночей без изжоги.

В результате пациенты, которые принимали декслансопразол MR, большую часть времени не испытывали симптомов изжоги: медиана процента суток без изжоги — 54,9% в группе 30 мг по сравнению с 18,5% в группе плацебо. Больные, принимавшие 30 мг декслансопразола MR, реже испытывали изжогу ночью (медиана процента бессимптомных ночей 80,8% против 51,7% в группе

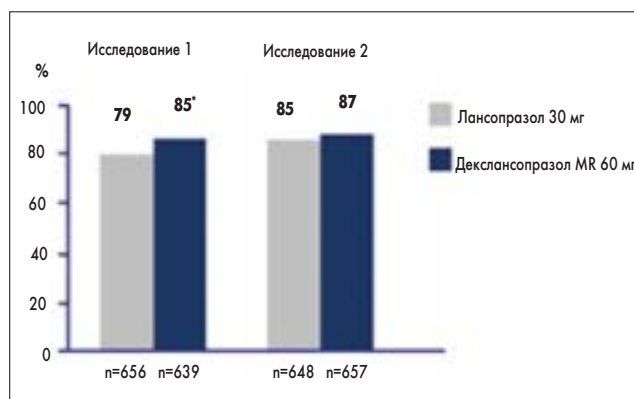


Рис. 2. Сравнение общей частоты заживления эрозий пищевода через 8 нед терапии декслансопразолом MR и лансопразолом

*p=0,004 в сравнении с лансопразолом.

плацебо) и днем (медиана процента бессимптомных дней 63,0% против 26,9% в группе плацебо). Важно отметить, что для участия в исследовании жалобы на ночную изжогу были не обязательными; это может частично объяснить относительно высокий уровень ответа на плацебо по этой конечной точке. Процент участников, у которых контроль изжоги достигался в первые трое суток от начала терапии, также был достоверно выше в группах декслансопразола MR по сравнению с плацебо.

Декслансопразол MR: профиль безопасности и переносимость

Профиль безопасности и переносимость декслансопразола MR изучены у более чем 4,5 тыс. пациентов в рамках семи клинических исследований 3-й фазы. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с терапией (с частотой $\geq 2\%$), по данным всех исследований, представлены в таблице. Чаще всего регистрировалась диарея, что приводило к отмене препарата (0,7%) (M.D. Mayer et al., 2008).

Повышение концентрации гастрина в плазме — известный классический эффект ИПП. Это происходит из-за компенсаторного роста афферентных гормональных сигналов на усиление продукции кислоты париетальными клетками. Средний показатель AUC₂₄ гастрина повышался примерно в 3,5 раза по сравнению с исходным через 5 дней приема декслансопразола MR в дозах 90 или 120 мг. Магнитуда роста сопоставима с результатами для лансопразола в дозе 30 мг, по данным перекрестного исследования с участием здоровых добровольцев (W. Zhang et al., 2009). Уровень гастрина начинал снижаться в течение 3 дней после прекращения приема препарата и возвращался к исходному в течение 7 дней после приема последней дозы. Таким образом, изменения уровня гастрина, ассоциированные с приемом декслансопразола MR, являются умеренными, обратимыми, не зависящими от дозы и сопоставимыми с эффектом других ИПП.

При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка, полученных на финальном визите пациентов в рамках двух исследований поддерживающей терапии эзофагита, не было выявлено признаков пролиферации нейроэндокринных клеток или аденокарциномы (D.C. Metz et al., 2009; C. Howden et al., 2009).

У здоровых добровольцев, которые однократно принимали 90 или 300 мг декслансопразола MR, не выявлено изменений сердечного ритма, включая интервал QT (M. Vasily et al., 2007). На фоне приема препарата не наблюдалось других существенных отклонений в лабораторных показателях, жизненно важных функциях и при физикальном обследовании.

Резюме и заключение

Декслансопразол MR — ингибитор протонной помпы с уникальной формой доставки, которая продлевает время нахождения эффективной концентрации препарата в плазме крови по сравнению с другими представителями класса. Препарат доступен в двух дозировках (30 и 60 мг) и зарегистрирован по трем показаниям: для заживления эрозий при эрозивном эзофагите в дозе 60 мг 1 раз в сутки до 8 недель, для поддержания состояния заживления в дозе 30 мг 1 раз в сутки до 6 мес и для облегчения симптомов неэрозивной ГЭРБ в дозе 30 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель. В двух больших исследованиях с активным контролем Декслансопразол MR обеспечивал частоту заживления при всех градациях эрозивного эзофагита, сопоставимую с эффективностью лансопразола. По данным другого плацебо-контролируемого исследования, состояние заживления на фоне приема любой дозы декслансопразола MR поддерживалось до 6 мес примерно у 2/3 пациентов. Кроме того, декслансопразол MR обеспечивал полное купирование симптомов изжоги с медианой времени 55% за 28 дней у пациентов с симптомной неэрозивной ГЭРБ. Профиль безопасности декслансопразола MR сопоставим с таковым у лансопразола. Поскольку декслансопразол MR можно принимать независимо от приема пищи или времени суток, этот препарат предоставляет дополнительные удобства для больных, которым трудно соблюдать режим приема с привязкой к еде. Продленное кислотосупрессивное действие декслансопразола MR, в отличие от короткого периода полужизни традиционных ИПП, предоставляет новые возможности контроля интрагастральной pH у пациентов с определенными кислотозависимыми заболеваниями.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**

Статья публикуется в сокращении.

E.T. Wittbrodt, C. Baum, D.A. Peura. Delayed release dexlansoprazole in the treatment of GERD and erosive esophagitis.

Clinical and Experimental Gastroenterology 2009; 2: 117-128.

DEXI-PUB-092015-33



Побочная реакция	Плацебо (n=896), %	Декслансопразол MR 30 мг (n=455), %	Декслансопразол MR 60 мг (n=2218), %	Декслансопразол MR все дозы (n=2621), %	Лансопразол 30 мг (n=1363), %
Диарея	2,9	5,1	4,7	4,8	3,2
Боль в животе	3,5	3,5	4,0	4,0	2,6
Тошнота	2,6	3,3	2,8	2,9	1,8
Инфекция верхних дыхательных путей	0,8	2,9	1,7	1,9	0,8
Рвота	0,8	2,2	1,4	1,6	1,1
Метеоризм	0,6	2,6	1,4	1,6	1,2

Антихеликобактерная терапия: современные проблемы и тенденции

По материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели
(24-25 сентября, г. Днепрпетровск)

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* является этиотропной терапией хронических гастритов, пептических язв, а также частью стратегии профилактики рака желудка, ведения пациентов с функциональной диспепсией. Однако со временем эффективность классических схем антихеликобактерной терапии снижается, что связано в основном с ростом антибиотикорезистентности возбудителя. В ближайшее время не предвидится появления принципиально новых антибиотиков, поэтому актуален поиск способов повышения эффективности стандартных схем антихеликобактерной терапии. Данной проблеме посвятила лекцию директор ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеенко.



Г.Д. Фадеенко

— В настоящее время не подлежит сомнению этиологическая роль инфекции *H. pylori* при заболеваниях гастродуоденальной зоны и некоторых формах рака. Перечень строгих показаний к эрадикации согласно последним Маастрихтским консенсусам (III — 2005 г. и IV — 2010 г.) включает следующие состояния:

- пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- MALT-лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка по поводу рака;
- наличие близких родственников, которые страдали раком желудка.

Рекомендуется эрадикация *H. pylori* в следующих ситуациях:

- при функциональной диспепсии (стратегия «выявляй и лечи»);
- у пациентов, у которых планируется длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты;
- у пациентов, у которых планируется длительный прием ингибиторов протонной помпы (например, для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);
- при необъяснимой железодефицитной анемии;
- при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре;
- при дефиците витамина B₁₂.

Схемы первой линии антихеликобактерной терапии со времени издания Маастрихтского консенсуса III не изменились, но их эффективность заметно снизилась, что стимулирует поиск альтернативных схем и дополнительных способов усиления антибактериального эффекта препаратов.

По данным метаанализов эффективности антихеликобактерной терапии в Европе (L. Fischbach et al., 2007; F. Megraud, 2009), частота успешной эрадикации при назначении стандартной тройной схемы (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) снизилась до 70%, что значительно ниже допустимого уровня 85%. Основная часть неудач терапии связана с растущей устойчивостью *H. pylori* к антибиотикам. Самые высокие показатели резистентности в Европе к метронидазолу (в среднем 34,19%) и кларитромицину (17,09%). Также обращает на себя внимание растущая резистентность к левофлоксацину, который применяется в схемах второй линии — 14,62%.

В Украине эта проблема в масштабах страны не изучалась, но можно предположить, что уровни резистентности в западных областях приближаются к таковым в ближайших европейских странах (Польша, Венгрия с кларитромицинрезистентностью 16 и 33% соответственно — по данным 2009 г.), а в восточных регионах распространены устойчивых штаммов ближе к показателям Российской Федерации (кларитромицинрезистентность в среднем 8-10%, Москва — 19,3%).

Другая частая причина неудачной эрадикации — нарушения комплаенса, которые могут быть вызваны рядом факторов:

- побочными эффектами препаратов;

— увеличением длительности терапии (пациенты могут досрочно прекращать прием препаратов после уменьшения симптомов);

— сложностью схемы (нарушения режима приема препаратов делают невозможным поддержание терапевтических концентраций в течение суток, создают условия для выживания бактерий и селекции антибиотикорезистентных штаммов).

В Маастрихтском консенсусе IV предлагается три пути повышения эффективности стандартных схем:

- 1) применение двойных доз ИПП (рекомендация класса A, повышает частоту эрадикации на 6-10%);
- 2) увеличение длительности терапии до 10-14 дней (рекомендация класса A, повышает частоту эрадикации на 5%);
- 3) дополнительное применение пробиотиков для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов антихеликобактерной терапии (рекомендация класса D).

Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (WGO) рекомендует в качестве адъювантной терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, пробиотики на основе штаммов *L. rhamnosus GG*, *Bacillus clausii*, *L. reuteri* и некоторые другие. Есть данные о том, что некоторые пробиотики могут угнетать рост *H. pylori*, но сравнение эффективности разных штаммов не проводилось. Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует, что добавление *S. boulardii* к стандартным схемам антихеликобактерной терапии не только уменьшает частоту побочных эффектов, но и повышает эффективность эрадикации на 13% (P. Malferteiner et al., 2012). Для объективной оценки отдаленного влияния пробиотиков на течение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, необходимы дальнейшие исследования.

В последних Маастрихтских консенсусах указан еще один путь повышения эффективности эрадикации, который применим для стран с любым уровнем резистентности возбудителя к кларитромицину. Это использование в качестве первой линии квадротерапии с препаратами висмута. Висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин в течение 10-14 дней) в настоящее время считается идеальной заменой стандартной тройной терапии. Согласно Маастрихтскому консенсусу IV квадротерапия с висмутом рекомендуется как терапия первой линии для регионов с уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину, превышающей 15-20%, а также остается альтернативой тройной схеме в первой линии для стран с кларитромицин-резистентностью <20%.

Классическая квадротерапия длительностью 14 дней у пациентов, у которых ранее не проводилась эрадикация, эффективна в 97,1% случаев (C.O. Salazar et al., 2012). А добавление висмута к стандартной тройной схеме повышает уровень эрадикации на 8-14% (F.H. Mu et al., 2007; M.R. Ghadir et al., 2011; N. Fakheri et al., 2012; C.H. Cuo et al., 2013).

В исследовании Q. Sun и соавт. (2010) сравнивалась эффективность стандартной тройной схемы (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) и такой же терапии, но с добавлением висмута трикалия дицитрата в дозе 480 мг, длительностью 7 или 14 дней. Эрадикация была достигнута в 73, 80 и 93,7% случаев соответственно. В подгруппе пациентов с кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori* показатель успешной эрадикации при использовании висмута в составе двухнедельной терапии составил 84,6%.

По мнению эксперта в области инфекции *H. pylori* и одного из авторов Маастрихтских консенсусов — профессора Питера Малфертайнера (Германия), результаты этих исследований подтверждают способность висмута трикалия дицитрата преодолевать кларитромицинрезистентность у больных, инфицированных устойчивыми штаммами *H. pylori*, без необходимости предварительно исследовать чувствительность к антибиотикам (что особенно актуально для Украины). Висмута трикалия дицитрат является ключевым компонентом схемы, который делает стандартную тройную терапию более эффективной (P. Malferteiner, 2010).

Мы провели собственное исследование по оценке эффективности висмута трикалия дицитрата отечественного производства (препарата Гастро-Норм корпорации «Артериум») в схеме антихеликобактерной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью. В исследование включили 60 больных: 18 с язвами желудка и 42 с язвами двенадцатиперстной кишки. Пациентов разделили на равные группы по 30 человек с пропорциональным распределением нозологических форм. В первой группе для эрадикации применяли стандартную тройную схему (ИПП в стандартной дозе + амоксициллин + кларитромицин) с дополнительным назначением препарата Гастро-Норм длительностью 14 дней. Пациенты второй группы получали аналогичную терапию, но с оригинальным препаратом висмута трикалия дицитрата (висмута субцитрата).

Степень обсеменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки *H. pylori* оценивали методом уреазного теста, инфекцию дополнительно подтверждали анализом кала на антиген *H. pylori*. Перечисленные тесты, а также общеклиническое обследование и видеоэзофагогастродуоденоскопию (ВЭГДС) выполняли до лечения и на 35-й день после окончания курса антихеликобактерной терапии. Опрос и физикальное обследование пациентов проводили еженедельно.

Наличие инфекции *H. pylori* было подтверждено у 100% пациентов до начала терапии. Группы 1 и 2 были сопоставимы не только по возрасту и гендерному составу пациентов, но и по характеристикам язвенных дефектов — средней глубине и среднему диаметру язв по данным ВЭГДС.

Анализ динамики болевого синдрома показал, что оба варианта терапии обеспечивали купирование спонтанной и палаторной боли в сопоставимые сроки:

в среднем 5 дней без достоверных различий между группами. Длительное сохранение болевого синдрома отмечалось у 26,6% пациентов, получавших терапию с использованием препарата Гастро-Норм, и у 23,3% больных в группе референтного препарата висмута. Диспепсические симптомы к седьмому дню терапии регрессировали у 82,1% пациентов группы Гастро-Норм и у 82,8% в референтной группе (различия не достоверны). Рубцевание язвенных дефектов по данным эндоскопии на 35-й день исследования отмечалось у всех пациентов референтной группы. Заживление язв двенадцатиперстной кишки опережало заживление язв желудка. Морфологическое исследование биоптатов показало сопоставимое качество регенерации клеток эпителия при регрессе воспалительной инфильтрации в обеих группах.

Эффективность эрадикации в группах Гастро-Норма и референтного препарата висмута составила 90 и 93,3% соответственно по данным уреазного теста, 86,7 и 90% соответственно по данным антигенного стул-теста без достоверности различий.

Препараты висмута в схемах двухнедельной антихеликобактерной терапии вызвали схожие профили побочных эффектов с преобладанием в обеих группах жалоб на изменения стула (около 20% пациентов), боли по ходу кишечника (10-13%) и метеоризма (10-16%), но эти явления не приводили к отмене терапии. В целом все больные положительно оценили терапию, отмечена высокая приверженность.

По результатам исследования, стандартная тройная терапия, дополненная препаратами висмута, у пациентов с хеликобактер-ассоциированными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки оценена как эффективная и безопасная. Препарат Гастро-Норм в составе терапии обеспечивал уровень эрадикации, положительную клиническую и эндоскопическую динамику сопоставимые с результатами в группе референтного висмута трикалия дицитрата.

Таким образом, в настоящее время существует множество способов оптимизации антихеликобактерной терапии, актуальных для Украины:

- соблюдение отечественных рекомендаций, которые разработаны в соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса IV (2010):
 - применение двойных доз ИПП при повторном лечении;
 - увеличение продолжительности лечения до 14 дней;
 - одновременное назначение пробиотиков;
- включение висмута трикалия дицитрата (висмута субцитрата) в стандартную схему тройной терапии первой линии;
- индивидуальный подход к назначению схем лечения с учетом анамнеза применения антибиотиков;
- контроль комплаенса.

Подготовил Дмитрий Молчанов



ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ — ЭТО ИСКУССТВО



ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Современные подходы к диагностике и лечению алкогольного гепатита

Алкогольный гепатит (АГ) – это клинический синдром у пациентов, хронически и активно злоупотребляющих алкоголем, который проявляется печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Из-за высокой смертности, связанной с этим состоянием, а также ввиду отсутствия адекватных фармакологических методов лечения в последние годы прилагаются большие усилия для разработки новых терапевтических подходов. В этом обзоре рассматриваются проблемы, связанные с ведением АГ, а также перспективные направления в данной области.



С.М. Ткач

Алкогольный цирроз печени – восьмая из наиболее распространенных причин смертности в США и вторая по значимости причина смертности среди всех заболеваний ЖКТ. И это не удивительно, поскольку распространенность хронического алкоголизма в развитых странах высока. Так, например, большинство американцев употребляют алкоголь, причем в одном из десяти случаев речь идет о «тяжелом» пьянстве (≥ 3 напитков в день). К счастью, только у меньшинства из тяжело пьющих людей развивается клинически значимые заболевания печени. Причины этого неясны, хотя демографические и генетические факторы, такие как пол, этническая принадлежность, количество употребляемого алкоголя (≥ 5 напитков за один раз), алиментарный статус, включая ожирение, сопутствующие заболевания печени, в частности вирусный гепатит С (ВГС), и полиморфизм гена пататинподобной фосфолипазы-3, безусловно, играют свою роль. Недавнее исследование Бекера и др. показывает, что молодые люди, женщины и лица, тяготеющие к тяжелому эпизодическому пьянству, также склонны к развитию алкогольного гепатита.

Диагностика алкогольного гепатита

При отсутствии точных и доступных подтверждающих тестов одна из основных проблем в диагностике АГ связана с выявлением подробной истории употребления алкоголя. У чрезмерно пьющих пациентов с ожирением для выяснения, является ли причиной заболевания печени алкогольный стеатогепатит или неалкогольный стеатогепатит, может быть использован алкогольно-неалкогольный индекс (АНИ). При его вычислении используют индекс массы тела, средний объем эритроцитов, соотношение аспартатаминотрансферазы (АсАт) к аланинаминотрансферазе (АлАт) и пол. Высокий средний объем эритроцитов, соотношение АсАт/АлАт >1 , низкий индекс массы тела и мужской пол чаще указывают на алкогольную этиологию, что выражается положительным баллом АНИ; отрицательная оценка предполагает неалкогольный стеатогепатит. Калькулятор АНИ доступен на сайте (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html>) и может быть полезным в переубеждении пациентов, сомневающих, что «минимальное количество» алкоголя, которое они принимают, на самом деле является чрезмерным и вредным. Определить уровень алкоголя в крови можно только в течение нескольких часов после его употребления, причем это зависит от количества и скорости потребления напитков (скорость выведения алкоголя составляет около 7 г/ч). Мочевой этиловый глюкуронид может быть использован для обнаружения алкоголя в течение предыдущих 3–4 дней. Еще больше потенциал измерения этилового глюкуронида в образцах волос, так как может коррелировать с употреблением алкоголя в течение нескольких месяцев. Тем не менее объективный анализ биологических образцов для выявления длительного и интенсивного употребления этанола до сих пор остается неудовлетворенной клинической потребностью.

Пациенты, хронически и активно злоупотребляющие алкоголем, имеют, как правило, некоторые признаки и симптомы в течение 3 недель до появления жалоб. Они могут быть неспецифическими или отражать результаты запущенного заболевания печени. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, анемия, гипербилирубинемия ($>20,5$ ммоль/л) и повышенные уровни АсАт и АлАт (редко выше 400 МЕ/л) с соотношением АсАт/АлАт >2 часто присутствуют при АГ. Примерно 8% пациентов с АГ могут иметь серологические маркеры гепатита С, а у 7% больных развивается гепаторенальный синдром с повышением уровня сывороточного креатинина.

Необходимость биопсии печени для диагностики АГ вызывает споры. Если в Европе этот метод диагностики является обычным делом, то в США биопсия печени ограничивается случаями диагностической неопределенности, и даже в таких случаях она используется только тогда, когда для терапии применяются лекарства с потенциальной токсичностью, такие как кортикостероиды.

При наличии коагулопатии, как правило, для получения биопсии используется трансюгулярный путь. В то время как классические гистологические изменения АГ хорошо описаны, недавние исследования показали, что специфические гистологические результаты, такие как стаз билирубина в протоках, окологломерулярный фиброз, плотная инфильтрация нейтрофилов и гигантские митохондрии, могут указывать на худший прогноз.

Оценка тяжести заболевания

С целью выявления пациентов с высоким риском смертности были разработаны различные шкалы оценки тяжести заболевания. Все современные подобные системы имеют ограничения, но шкала дискриминантной функции Maddrey (mDF) используется наиболее широко. Включение протромбинового времени, выраженного в секундах, является недостатком оценки по шкале mDF, так как оно может значительно варьировать в зависимости от чувствительности реагента тромбопластина, используемого для теста. Кроме того, пациенты с mDF менее 32 расцениваются как имеющие нетяжелую болезнь, хотя они все равно находятся в зоне риска повышенной смертности. Шкала модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), которая использует международное нормализованное отношение (МНО), креатинин и уровень билирубина в сыворотке в качестве переменных, имеет преимущество перед шкалой Maddrey, так как может предсказывать вероятность выживания у конкретного пациента независимо от количества баллов. Американская ассоциация по изучению заболевания печени рекомендует рассматривать оценку по MELD >18 как порог для начала терапии аналогично результатам других исследований, которые предлагают для этого количество баллов ≥ 20 . Исследования показали, что обе шкалы (MELD и mDF) имеют аналогичную точность.

Шкала алкогольного гепатита Глазго (GAHS) и шкала ABIC (возраст, билирубин, МНО, креатинин) ограничены недостаточным международным подтверждением, но могут быть использованы для дальнейшей стратификации риска пациентов. Оценка по шкале Lille учитывает возраст, функцию почек, уровень альбумина, билирубина в сыворотке крови и его изменения на 7-й день, протромбиновое время. Оценка $>0,45$ после 1 недели терапии ассоциирована с 75% смертностью в течение 6 месяцев. В клинической практике обычно mDF ≥ 32 или MELD ≥ 20 используются для начала лечения стероидами, а оценка по Lille применяется как контрольный показатель для прекращения такого лечения. В случае одинаковой тяжести заболевания пациенты с АГ и ВГС имеют худший исход, чем пациенты только с АГ, хотя ни одна из текущих моделей выживаемости не включает ВГС в качестве переменной. К тому же употребление алкоголя >120 г/день, инфекции и желудочно-кишечные кровотечения также указывают на плохой прогноз.

Поддерживающее лечение алкогольного гепатита

Воздержание от алкоголя. Основное внимание уделяется профилактике употребления алкоголя.

Воздержание от алкоголя – наиболее важный фактор прогнозирования долгосрочных результатов у больных, перенесших хотя бы один острый эпизод АГ. Инструменты, используемые для поддержания такого состояния, включают мотивационное интервьюирование и когнитивно-поведенческую терапию.

Мотивационное интервьюирование – процесс поощрения изменений в поведении – нацелено на модифицирование образа жизни. Когнитивно-поведенческая терапия как структурированная целенаправленная форма психотерапии направлена на понимание того, как мыслительный процесс способствовал нездоровому поведению, и играет важную роль в поддержании алкогольной абстиненции. Стационарное лечение алкоголизма рекомендуется пациентам с историей осложненного синдрома отмены, тяжелыми сопутствующими психическими расстройствами и нестабильной ситуацией дома. Стационарное лечение показано также в случае, если амбулаторное лечение алкоголизма не имеет успеха. Несмотря на то что стационарная детоксикация может быть экономически эффективной, за рубежом она имеет, как правило, ограничения со стороны страхового покрытия. Частота рецидивов после выздоровления от острого эпизода АГ находится в диапазоне от 10 до 70%.

Регулярное посещение встреч Общества анонимных алкоголиков, добровольной программы на духовной основе, также полезно в поддержании абстиненции.

Роль лекарственных препаратов в поддержании абстиненции до конца не выяснена, поэтому их рекомендуют нечасто. Баклофен, антагонист гамма-аминомасляной кислоты, показал себя в рандомизированных исследованиях эффективным и безопасным средством в поддержании более высокой степени абстиненции и более длительных периодов воздержания, сокращении частоты повторных госпитализаций в больницы, а также улучшении функции печени у пациентов с циррозом печени по сравнению с больными, получавшими плацебо. Тем не менее в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у пациентов с алкогольным циррозом печени баклофен и плацебо были схожи в достижении абстиненции. Использование мощного психологического вмешательства в обеих группах, а также процент дней тяжелого пьянства по отношению к другим видам употребления алкоголя в качестве конечной точки могут объяснить различия между этим и другими исследованиями. Хотя баклофен широко не используется в клинической практике, он все же может применяться у пациентов, которые не в состоянии соблюдать основанные на изменении поведения вмешательства. Обычная доза баклофена – 5 мг 3 раза в день, при хорошей переносимости дозу увеличивают до 10 мг 3 раза в день. Поскольку большинство данных об использовании баклофена относятся к больным с алкогольным циррозом печени, необходимы дальнейшие исследования для изучения пользы применения препарата у лиц, перенесших острый АГ, где в качестве первичной конечной точки рассматривались бы долгосрочное выживание или потребность в трансплантации печени (ТП).

Поддерживающая терапия и питание. Пациенты с АГ и оценкой по mDF <3 получают в настоящее время симптоматическое лечение синдрома отмены и поддерживающую терапию осложнений портальной гипертензии. Хотя значение конкретной прогностической оценки не обязательно диктует госпитализацию, пациентам с тяжелым АГ и имеющим осложнения требуется стационарное лечение; к последним относят прежде всего наличие инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, печеночную энцефалопатию и острое повреждение почек.

Продолжение на стр. 28.

Современные подходы к диагностике и лечению алкогольного гепатита

Продолжение. Начало на стр. 27.

Дополнительное питание у больных АГ предпочтительнее проводить энтеральным (естественным) путем, поскольку он дешевле, сохраняет целостность слизистой оболочки кишечника и, следовательно, уменьшает риск бактериальной транслокации и инфекций. Потребление белка ограничивать не следует, если пациенты хорошо его переносят.

Фармакотерапия при алкогольном гепатите

Кортикостероиды. Кортикостероиды — широко используемые препараты для лечения тяжелого АГ. Тем не менее 13 РКИ, оценивающих их эффективность в течение последних 40 лет, показали противоречивые результаты. Метаанализ индивидуальных данных пациентов из 5 РКИ, которые использовали кортикостероиды в лечении тяжелого АГ, показал 50% относительное улучшение выживаемости приблизительно на 1 месяц (65 против 85% выживаемости среди пациентов с лечением и без него), при этом удалось спасти жизнь одному из пяти пациентов. Несмотря на эти задокументированные положительные данные, практические обзоры утверждают, что в США при ведении АГ врачи предпочитают стероидам пентоксифиллин. Кроме того, нет единого мнения о том, как вести АГ при сопутствующем ВГС. Начальная доза стероидов составляет 40 мг преднизолона в день перорально или 32 мг метилпреднизолона в день парентерально (у пациентов, не способных принимать препарат перорально) в течение 4 недель. В течение последующих 4 недель дозу стероидов, как правило, уменьшают, хотя идеальная схема снижения дозировки до сих пор не изучена.

Продолжающийся рост уровня билирубина в сыворотке крови в течение 5–10 дней до начала стероидной терапии и оценка по Lille >0,45 после 1 недели лечения указывают на худший исход.

Около 25% пациентов с тяжелым АГ на момент предъявления жалоб инфицированы. В случае их надлежащего лечения антибиотиками применение стероидов демонстрирует 70% выживаемость, примерно такую же, как и у неинфицированных пациентов. Приблизительно у четверти пациентов после начала терапии развивается инфекция, особенно если они не отвечают на лечение стероидами (42 против 11%, $p < 0,0001$).

Таким образом, у пациентов, которые резистентны к стероидам после недели лечения, рекомендуется их отмена. До начала терапии следует пролечить гепаторенальный синдром (ГРС), потому что пациенты с необратимым ГРС хуже отвечают на кортикостероиды по сравнению с обратимым (0 против 44%, $p < 0,001$). Нужно отметить, что гистологические изменения в печени могут сохраняться в течение нескольких месяцев после клинического и биохимического разрешения АГ.

Пентоксифиллин. Пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней обеспечивал примерно 50% выживаемость у пациентов с тяжелым АГ и превосходил по эффективности кортикостероиды. Тем не менее метаанализ 5 РКИ не смог подтвердить преимущество терапии пентоксифиллином. Одним из убедительных выводов является положительный эффект пентоксифиллина в профилактике ГРС, хотя механизм его действия при АГ остается неясным. Поскольку на фоне приема пентоксифиллина снижается уровень фактора некроза опухоли (ФНО), предполагается, что он действует путем нейтрализации рецепторов последнего или регулирует уровень циклических нуклеотидов, опосредованно оказывая положительный эффект при АГ и предупреждая развитие ГРС.

В объединенных данных 5 РКИ пентоксифиллин не показал преимуществ в сочетании со стероидами по сравнению с лечением только стероидами или при его использовании в качестве резервного препарата у пациентов, резистентных к стероидам.

В настоящее время пентоксифиллин остается вариантом терапии в случае противопоказаний к кортикостероидам, хотя во многих центрах его относят к препаратам первой линии для тяжелых больных АГ.

Сегодня в Великобритании проводится большое мультицентровое клиническое исследование «Стероиды или пентоксифиллин при АГ» (www.stopah.com), которое предполагает участие 1200 пациентов (по 300 на каждые 4 группы: кортикостероиды, пентоксифиллин, кортикостероиды и пентоксифиллин, отсутствие лечения). Результаты этого исследования, по-видимому, смогут более точно определить роль стероидов и пентоксифиллина в лечении тяжелого АГ.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-α. Поскольку ФНО играет большую роль в патогенезе АГ, в лечении последнего оценивались два анти-ФНО агента (инфликсимаб и этанерцепт), которые не показали положительного эффекта. Более того, исследование, оценивающее этанерцепт, было закрыто преждевременно из-за увеличения количества смертей в группе лечения, в основном из-за интеркуррентных инфекций. Помимо активации бронхолегочного воспаления, ФНО также стимулирует гены фактора роста гепатоцитов и регенерации. Ингибирование этих путей, вероятно, делает пациентов более восприимчивыми к инфекциям и неблагоприятному исходу. Таким образом, анти-ФНО агенты для лечения АГ не рекомендуются.

Антиоксиданты. Алкоголь повышает содержание активных форм кислорода и увеличивает оксидативный стресс. Первоначальные исследования, которые изучали эффективность антиоксидантной смеси витамина Е и N-ацетилцистеина, не показали какого-либо их преимущества. В недавнем РКИ при участии 174 пациентов с АГ использование N-ацетилцистеина в сочетании с кортикостероидами выявило лучшую выживаемость только на 1–2 месяца по сравнению с лечением только стероидами. И тем не менее пациенты, адъювантно получавшие N-ацетилцистеин, реже умирали от инфекций. Положительный эффект комбинации может быть кажущимся из-за высокой 35% смертности в группе, получавшей лечение стероидами, по сравнению с ожидаемой 15%. Прежде чем рекомендовать рутинное добавление N-ацетилцистеина к стероидам в клинической практике, необходимы дополнительные исследования.

S-адметионин (SAM). Известно, что основной токсический метаболит алкоголя — ацетальдегид блокирует систему восстановления глутатиона, вызывая повреждение гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов. SAM, являясь донатором сульфгидрильной группы, способствует устранению дефицита глутатиона.

На фоне применения SAM у больных с алкогольным циррозом печени повышаются исходно сниженные уровни глутатиона, цистеина и таурина в сыворотке крови и ткани печени, что свидетельствует о выраженном улучшении и нормализации метаболических процессов. Кроме того, он достоверно снижает повышенные уровни билирубина, трансаминаз и γ-глутамил-трансферазы, способствуя увеличению продолжительности жизни больных с алкогольным циррозом печени. Эффект дополнительного применения SAM при алкогольной болезни печени (АБП) исследовали в ряде животных моделей и нескольких клинических испытаниях. В целом результаты доклинических исследований были положительными.

В изолированной перфузируемой печени крыс SAM уменьшал токсичность этанола путем восстановления митохондриального и общего печеночного глутатиона. Выявлено также повышение изначально сниженного уровня SAM и глутатиона у бабуинов и крыс, которые получали этанол. Кроме того, SAM снижал печеночный фиброгенез, возникающий после того, как крысы подвергли воздействию четыреххлористого углерода; восстанавливал митохондриальную внутреннюю мембранную текучесть гепатоцитов и нормализовал митохондриальную переработку глутатиона у крыс, которые получали этанол; предотвращал ФНО-опосредованное снижение уровня глутатиона, уменьшая интенсивность стеатоза, некроза гепатоцитов и повышая уровень АлАт у мышей, которые получали этанол.

Воодушевленные вышеизложенными данными, несколько групп исследователей провели клинические испытания эффективности терапии с применением SAM у пациентов с АБП. Крупнейшим среди них было двухлетнее испанское многоцентровое исследование,

где оценивали эффект перорального приема SAM у 123 пациентов с циррозом печени на фоне АБП. 62 рандомизированных случайным образом пациента (53 мужчины и 9 женщин) получали SAM (1,2 г/сут), а 61 (53 мужчины и 8 женщин) — плацебо. Примерно четверть пациентов также страдали хроническим вирусным гепатитом. Конечные точки исследования включали общую смертность, частоту трансплантации печени, осложнения заболевания и изменение биохимических показателей. Общая летальность/трансплантация в группе пациентов, получавших плацебо, составила 30%, а среди получавших терапию с применением SAM — 16% ($p = 0,077$). В тех случаях, когда из анализа были исключены наиболее тяжелые пациенты (стадия С по шкале Чайлд-Пью), эффект был значительно выше — соответственно 29 и 12% ($p = 0,025$). В недавно проведенном североамериканском исследовании 37 абстинентных пациентов с АБП были распределены случайным образом в группы, получавшие 1,2 г/сут SAM или плацебо в течение 6 мес. Авторы пришли к выводу, что использование SAM в лечении АБП было более эффективным, чем плацебо.

Прочие медикаменты и стратегии. Оксандролон, анаболический стероид, улучшает мышечную силу и алиментарный статус. В РКИ оксандролон повышал долгосрочную, но не краткосрочную выживаемость у пациентов с умеренным АГ. Хотя этот препарат официально не показан для лечения АГ, некоторые авторы рекомендуют его при рефрактерном к кортикостероидам АГ на основе личного опыта. Гранулоцитарный (техника, позволяющая удалить до 60% активированных гранулоцитов и моноцитов из циркулирующей крови) в группе из 6 пациентов с тяжелым АГ (5 из них не отвечали на стероиды) хорошо переносился и оказывал клинический эффект. Альбуминовый диализ с помощью системы рециркуляции молекулярного адсорбента улучшал функции печени и почек, гемодинамику и градиент венозного давления печени, хотя и без четкого улучшения выживаемости.

Трансплантация печени при алкогольном гепатите

Вокруг медицинских и этических вопросов ТП при АГ ведется много споров. Придерживаясь принципа, что длительность воздержания от алкоголя до трансплантации может предсказать абстиненцию после нее, многие центры по ТП у пациентов с АГ до принятия решения требуют 6-месячного воздержания от алкоголя. Тем не менее данные о периоде предтрансплантационной абстиненции и риске рецидива после ТП противоречивы. В объединенном анализе 32 исследований 6-месячное предтрансплантационное воздержание не было прогностическим параметром рецидива, в то время как другие факторы, а именно понимание пациента, социальная поддержка и наличие/отсутствие сопутствующих психических расстройств, являлись более сильными предикторами. Хотя рецидив после трансплантации возникает примерно в 60–70% случаев, опасное употребление алкоголя (≥ 2 напитка/сутки) наблюдалось только в 15–20%. Кроме того, риск отторжения трансплантата или повторного цирроза среди людей с опасным употреблением алкоголя составил лишь около 20% (<5% пациентов после трансплантации). То есть такое сложное заболевание, как алкоголизм, в отношении рецидива после ТП вряд ли определяется одним параметром; поэтому 6-месячное правило, по-видимому, является чрезмерно упрощенным. Тут необходимо более глубокое понимание поведенческих аспектов, чтобы активно проводить политику трансплантации при АГ.

В связи с этим французские исследователи недавно бросили вызов 6-месячному правилу, и в проспективном исследовании «случай-контроль» у 26 пациентов с тяжелым АГ, которые не реагировали на медикаментозную терапию, продемонстрировали преимущества ТП печени. Пациенты были отобраны после очень тщательной социально-психологической оценки работниками соцслужб, гепатологами-трансплантологами, анестезиологами и хирургами-трансплантологами. При сопоставлении с 52 пациентами группы сравнения у лиц, подвергшихся ТП, наблюдалась лучшая выживаемость в течение 1 месяца (96 против 85%) и 1 года (73 против 26%, $p < 0,05$). Только три пациента самостоятельно сообщили о рецидиве, двое больных периодически употребляли алкоголь (на 45-й и 366-й день), еще один заявил об опасном употреблении алкоголя на

момент 965-дневного наблюдения. Отторжения трансплантата, связанного с употреблением алкоголя, не наблюдалось. В целом схожая 5-летняя приживаемость трансплантата печени (85 против 87%, $p=0,21$) и выживаемость (91 против 89%, $p=0,35$) отмечались у 55 пациентов после ТП при АГ по сравнению со 165 пациентами после ТП при алкогольном циррозе печени. Хотя исследования показывают, что ТП в тщательно отобранной когорте пациентов с АГ может быть эффективной, необходимы дальнейшие исследования для проверки и уточнения критериев, по которым ее следует проводить.

Современные подходы к ведению алкогольного гепатита

- Особое внимание следует уделять диагностике АГ у пациентов, хронически и активно злоупотребляющих алкоголем и с недавно начавшейся желтухой.
- Биопсия печени рекомендуется в основном при неопределенном клиническом диагнозе.
- Пациентам с легкой формой АГ показаны диета, алкогольное воздержание, консультирование по абстиненции и поддерживающая терапия, направленная на профилактику осложнений заболевания печени.
- При тяжелой форме заболевания (mDF >32 или MELD ≥20) дополнительно должна применяться фармакотерапия, включающая кортикостероиды или пентоксифиллин в зависимости от предпочтений пациента и врача, а также наличия противопоказаний к кортикостероидам.
- При отсутствии эффекта лечение кортикостероидами должно быть прекращено после первой недели (оценка по Lille >0,45). У таких пациентов допустимо применение новых препаратов, а для тщательно отобранных больных можно рассматривать ТП.

Перспективные направления

Из-за существующих ограничений в лечении больных АГ сегодня по-прежнему остро необходимы новые более эффективные средства, направленные на несколько

потенциально важных путей патогенеза АГ, соответствующих трем патофизиологическим категориям: нарушение кишечной барьерной функции, что приводит к бактериальной и эндотоксической транслокации; активация врожденного иммунитета в печени; гепатоцеллюлярный апоптоз, некроз и повреждение.

Поскольку у пациентов с АГ повышена интестинальная проницаемость для кишечных бактерий, то селективное кишечное обеззараживание при помощи невосстанавливаемых и системных антибиотиков, таких как рифаксимин и норфлоксацин, снижает уровень эндотоксинов в плазме и улучшает клинические исходы. Кроме того, пробиотики, такие как бифидобактерии и лактобациллы, восстанавливают кишечную флору и улучшают фагоцитарную активность нейтрофилов, показатели ферментов печени и прогностические оценки у пациентов с алкогольным циррозом и легкой степенью алкогольного стеатогепатита. В дальнейшем это направление будет изучаться глубже. В частности, у пациентов с тяжелым АГ будут исследовать эффективность антител к липополисахаридам (LPS), содержащимся в коровьем молозиве (Imm 124-E), различных пробиотиков и цинка (минерала, который улучшает кишечную барьерную функцию). Таким образом, восстановление функции кишечного барьера и ослабление последствий действия кишечных эндотоксинов представляет собой важное перспективное направление в лечении АГ.

Кроме того, сегодня широко признан тот факт, что активация врожденного иммунного ответа, особенно клеток Купфера, является ключевым моментом в процессе алкогольного поражения печени. На животных моделях алкогольного поражения печени показано, что ингибирование функции макрофагов оказывает положительный эффект. Макрофаги играют ключевую роль в усилении LPS-индуцированного поражения печени, так как LPS активирует клетки Купфера, что приводит к увеличению производства интерлейкина (IL)-1b, который, в свою очередь, активирует другие воспалительные клетки. Одним из средств, изучаемых в этом отношении, является анакинра — антагонист рецептора IL-1. Последние работы показали его впечатляющий эффект в доклинических моделях АГ. Это средство пройдет испытание в сочетании с пентоксифиллином и цинком у пациентов с тяжелым АГ. Еще один подход в будущих исследованиях будет сосредоточен на другом регуляторном белке макрофагов — факторе ингибирования миграции макрофагов.

Таким образом, это направление также является перспективным для будущих методов лечения АГ.

И наконец, ослабление этанол-индуцированного гепатоцеллюлярного повреждения, которое представляет собой давнюю цель при АГ. В недавних исследованиях генома определили несколько генов-мишеней с повышенной экспрессией в этом механизме патогенеза АГ. Поскольку различные подходы к непосредственному ингибированию ФНО не увенчались успехом, новые исследования будут сосредоточены на альтернативных механизмах повреждения клеток. Одно из них фокусируется на новом классе препаратов, ингибирующих каспазы, — молекулы, индуцирующие смерть гепатоцитов. Ингибирование этих молекул теоретически должно блокировать алкоголь-индуцированное повреждение гепатоцитов без блокировки положительного воздействия ФНО на регенерацию печени и функцию иммунных клеток. Кроме того, ингибирование каспаз имеет потенциал для ослабления активации врожденного клеточного иммунитета и некровоспаления. В настоящее время начали изучать эффективность эмирикасана — средства, ингибирующего панкаспазы. Его действие будут сравнивать с плацебо у пациентов с тяжелым АГ, которые имеют противопоказания к терапии кортикостероидами. Другое тестируемое средство, касающееся этого механизма патогенеза, это обетихолевая кислота — агонист FXR (фарнезоидного X-рецептора). Активация FXR имеет потенциально положительный эффект при ряде заболеваний печени, включая первичный билиарный цирроз. Механизм этого положительного эффекта еще точно не известен, но может быть связан с понижением оксидативного стресса и/или улучшением обмена желчных солей.

Еще одной интересной молекулой для лечения АГ является IL-22. Этот цитокин показал гепатопротекторное и мощное антиоксидантное, антиапоптотическое и антистеатическое действие в доклинических моделях заболеваний печени. Его использование в терапии АГ будет изучено уже в ближайшее время. В целом для совершенствования подходов к ведению алкогольной болезни печени, особенно АГ, в настоящее время выделено больше ресурсов. Ожидается, что эти инициативы в обозримом будущем приведут к улучшению лечения этого тяжелого и нередко летального заболевания.

Список литературы находится в редакции.



Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Новые и обновленные рекомендации профильных ассоциаций по проблемам гастроэнтерологии, гепатологии и смежных специальностей (I полугодие 2015 г.)

Наследственный колоректальный рак: уточнения по методам молекулярной диагностики и срокам скрининга



Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) одобрило с некоторыми уточнениями ранее изданные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) по ведению пациентов с наследственными синдромами рака толстой кишки, такими как семейный аденоматозный полипоз (САП) и наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР), или синдром Линча.

Наследственные формы колоректального рака составляют 5-6% в структуре заболеваемости. Речь идет о хорошо изученных мутациях, которые четко ассоциируются с высоким риском развития опухолей толстой кишки, а при синдроме Линча — и других локализаций рака. Американские эксперты согласны с европейскими коллегами в отношении рекомендации назначать генетическое консультирование всем пациентам с раком толстой кишки на момент постановки диагноза, поскольку его результаты могут повлиять на дальнейшую тактику ведения больных. Роль молекулярных методов верификации диагноза возрастает с каждым годом. В настоящее время существует возможность определять молекулярные маркеры канцерогенеза для подтверждения диагноза наследственных форм КР. Европейские и американские эксперты рекомендуют оценивать биоптаты опухолей на несостоятельность механизма устранения ошибок спаривания оснований ДНК (mismatch repair, MMR) путем иммуногистохимического анализа для выявления дефицита ферментов MMR и/или тестирования на нестабильность микросателлитов (НМС).

Микросателлиты, или простые повторяющиеся последовательности, — это короткие фрагменты ДНК, состоящие из повторов одинаковых пар оснований. Увеличение их количества отражает накопление ошибок репликации и готовность клеток к злокачественному перерождению.

Ценность исследования НМС заключается в высокой специфичности. ННКР возникает из-за мутаций генов, кодирующих ферменты MMR, и поэтому фактически все опухоли, возникающие в результате наследственного рака, будут иметь высокую НМС. Вместе с тем исследование НМС дорогостояще, требует экстракции ДНК клеток опухоли и является сравнительно малодоступным, кроме того, чувствительность метода зависит от характеристик пациента. Например, у лиц старше 70 лет тестирование на микросателлиты менее чувствительно в связи с возрастным, а не наследственным дефицитом ферментов MMR. Поэтому были предложены различные клинические критерии для оценки целесообразности проведения теста НМС. Наиболее известными и признанными ASCO являются критерии Бетесда (Bethesda guidelines), в которых перечислены категории пациентов, подлежащие исследованию на НМС:

- пациенты с КР, диагностированным в возрасте 50 лет;
- пациенты с множественными колоректальными или другими ННКР-ассоциированными опухолями, возникшими либо одновременно (синхронные), либо позже (метахронные);
- пациенты с КР, диагностированным в возрасте до 60 лет, у которых опухоль имеет микроскопические признаки НМС;
- пациенты, имеющие одного или более родственников первой степени родства с диагностированной в возрасте 50 лет и младше ННКР-связанной опухолью;
- пациенты, имеющие двух и более родственников первой или второй степени родства с диагностированной ННКР-связанной опухолью в любом возрасте.

Более простой метод, который можно применять рутинно для скрининга всех образцов колоректальных опухолей, — стандартное иммуногистохимическое определение ферментов MMR.

Еще одно отличие рекомендаций ASCO от ESMO заключается в подходах к скринингу на САП. ESMO рекомендует носителям мутаций APC (или лицам группы риска) каждые 2 года проходить сигмоидоскопию, начиная с возраста 12-14 лет. Эксперты ASCO рекомендуют начинать скрининговые сигмоидоскопии или колоноскопии с 10-11 лет, повторяя процедуру каждые 1-2 года.

ESMO рекомендует после хирургического лечения проводить повторные обследования с интервалом 1-5 лет, в зависимости от количества обнаруженных полипов. Американские эксперты считают этот интервал слишком большим и рекомендуют проводить обследование каждые 6-12 мес при наличии остатков прямой кишки или в интервале 6 мес — 5 лет, если оперативное вмешательство было завершено формированием илеоанального анастомоза.

Stoffel E.M., Mangu P.B., Limburg P.J.
Oncol Pract. 2015 May; 11(3): e437-41.

Рекомендации Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по бариатрической хирургии у детей



Бариатрическая хирургия — вмешательства на органах пищеварительного тракта, которые приводят к сокращению объема принятой пищи или уменьшению усвоения нутриентов с целью лечения морбидного ожирения. У детей и подростков бариатрические операции могут быть методом выбора при индексе массы тела (ИМТ) >40 кг/м² и наличии серьезных сопутствующих состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а также при ИМТ >50 кг/м² даже с менее выраженной коморбидной патологией.

Дополнительные факторы, которые следует учитывать при отборе кандидатов на оперативное лечение ожирения: степень физической и психологической зрелости, личное отношение ребенка/подростка к операции, наличие и успешность предыдущих попыток лечения ожирения, возможность длительного наблюдения и контроля.

У детей могут быть выполнены такие вмешательства, как шунтирование желудка с гастроеюноанастомозом по Ру, лапароскопическая установка желудочного бандажа, рукавная гастрэктомия, однако их последствием является нутритивный дефицит. Временная эндоскопическая установка интрагастральных устройств (баллонов) для сокращения объема желудка, по мнению европейских экспертов, является лучшим решением для стартового лечения.

На сегодня получены доказательства того, что бариатрические вмешательства могут приводить к регрессу стеатоза, воспалению печеночной ткани и фиброза у пациентов с НАЖБП.

Неосложненная НАЖБП не является показанием к бариатрической операции.

Шунтирование с гастроеюноанастомозом по Ру признано безопасным и эффективным методом для подростков с экстремальным ожирением.

Лапароскопическое бандажирование желудка у подростков не одобрено FDA, поэтому может выполняться только в исследовательских целях.

Рукавная гастрэктомия и другие виды бариатрических вмешательств, которые широко применяются у взрослых, требуют исследования эффективности и безопасности у детей.

Nobili V., Vajro P., Dezsofi A. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2015 April; 60(4): 550-561.

Чего мы ждем от фармакотерапии ожирения?



Эндокринологическое общество США в сотрудничестве с Европейским обществом эндокринологии в начале года выпустило рекомендации по фармакотерапии ожирения, в которых также акцентируется внимание на нефармакологических подходах.

Отмечено, что диета, физические нагрузки и коррекция образа жизни должны быть частью всех программ лечения ожирения у лиц с ИМТ >25 кг/м². Фармакотерапия только в качестве дополнительного метода рекомендуется при ИМТ >27 кг/м² и наличии коморбидности (гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет — СД — 2 типа, obstructive apnoea во сне), а также при ИМТ >30 кг/м² без

коморбидности. Бариатрическая хирургия рекомендуется при ИМТ >35 кг/м² и наличии коморбидных состояний, а также при ИМТ >40 кг/м².

Задачи фармакотерапии — повлиять на коморбидные состояния, улучшить переносимость физических упражнений и усилить мотивацию пациентов на изменения образа жизни, что особенно важно для лиц с неудачными попытками снижения массы тела и удержания результата в прошлом. Фармакотерапия считается успешной при потере ≥5% массы тела за 3 мес.

Выбор целенаправленной фармакотерапии ожирения ограничен даже в США. В основном это препараты центрального действия, подавляющие аппетит. В 2015 г. FDA одобрило два новых препарата с показанием для лечения ожирения: комбинацию бупропион/налтрексон (Contrave, Orexigen Therapeutics) и лираглутид (Saxenda, Novo Nordisk). Ранее в 2012 г. показание для снижения веса получил комбинированный препарат фентермина и топирамата замедленного высвобождения (Qsymia, Vivus) и лоркасерин (Belviq, Arena Pharmaceuticals). Остается в арсенале орлистат, который в США получил безрецептурный статус (также доступен в Украине). Безопасность всех перечисленных средств фармакотерапии остается недостаточно изученной. В Европе по этой причине производитель лоркасерина и фентермин/топирамата отказали в регистрации, из новых препаратов «зеленый свет» получил только бупропион/налтрексон. В странах постсоветского пространства эти препараты вряд ли когда-либо получат регистрацию, поскольку подпадают под категорию наркотических средств.

Важным дополнением стали рекомендации по фармакотерапии заболеваний, сопутствующих ожирению. У пациентов с ожирением и СД 2 типа в дополнение к терапии первой линии (метформину) предлагается использовать противодиабетические препараты с дополнительными эффектами, направленными на снижение массы тела: аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Пациентам с ожирением и СД 2 типа, требующим инсулинотерапии, рекомендуется дополнительно назначать хотя бы один из перечисленных препаратов: метформин, прамлинтид (синтетический аналог гормона амилина, который ингибирует выработку глюкагона и способствует снижению веса) или аналог ГПП-1 с целью компенсировать увеличение массы тела, обусловленное действием инсулина. Инсулином первой линии для данной категории пациентов является базальный, предпочтительно только инсулин или в сочетании с сульфонилмочевинной.

У пациентов с ожирением и СД 2 типа средствами первой линии для контроля артериальной гипертензии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и блокаторы кальциевых каналов (предпочтительнее, чем бета-адреноблокаторы).

Женщинам с ИМТ >27 кг/м² и коморбидными состояниями, а также с ИМТ >30 кг/м², которые нуждаются в контрацепции, следует отдавать предпочтение оральным, а не инъекционным контрацептивам в связи с эффектом набора массы тела при использовании последних.

Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H.
Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb; 100(2): 342-362.

Асимптомные кисты поджелудочной железы: наблюдать или оперировать?



Недавно опубликованные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) проливают свет на такую малоизученную проблему, как асимптомные кисты поджелудочной железы. В связи с широким использованием современных визуализационных методов диагностики возрастает частота обнаружения панкреатических кист. Примерно в 15% случаев выявления МРТ-обследования органов брюшной полости по поводу других заболеваний кисты поджелудочной железы обнаруживаются как случайная находка, что вызывает беспокойство у врачей и пациентов. Последующие вмешательства могут быть неоправданно дорогими и инвазивными. Смысл наблюдательной тактики в таких случаях заключается в том, чтобы

не пропустить минимальную вероятность малигнизации кист, но и не навредить пациенту излишними процедурами.

По мнению экспертов AGA, пациентов с выявленными асимптомными слизистыми кистами любого размера рекомендуется повторно обследовать с интервалом в 2 года, а если киста остается без изменений в течение 5 лет, дальнейшее наблюдение можно прекратить.

Риск малигнизации панкреатических кист составляет примерно 0,24% в год. Риск минимален, если в течение 5 лет киста остается без изменений. Стоимость наблюдения пациента и риски, связанные с оперативным лечением, намного превышают риск малигнизации стабильных кист.

Хирургическое удаление кисты рекомендуется только при наличии более одного признака озлокачествления по данным МРТ и эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), и только в центрах с большим опытом выполнения операций на поджелудочной железе. Если при патоморфологическом исследовании резекционного материала отсутствуют признаки инвазивного рака или дисплазии, дальнейшее наблюдение после выполненной резекции не требуется.

Самую высокую специфичность диагностики злокачественного перерождения кисты обеспечивает тонкоигольная биопсия под контролем ЭУЗИ с последующим цитологическим исследованием. Если по данным МРТ и ЭУЗИ киста состоит из твердой части и расширенного панкреатического протока, то вероятность малигнизации следует считать высокой даже при сомнительных результатах цитологического исследования.

После резекции кисты, если это не была тотальная панкреатэктомия, следует продолжать наблюдение пациента с повторными МРТ каждые 2 года. Более частые обследования рекомендуются после удаления кисты с признаками инвазивного рака, особенно если нет уверенности в полной резекции пораженных тканей.

Vege S.S., Ziring B., Jain R. et al.
Gastroenterology. 2015 Apr; 148(4): 819-22.

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по профилактике реактивации вирусного гепатита В на фоне иммуносупрессивной терапии

Около 400 млн людей в мире живут с хроническим вирусным гепатитом В (ВГВ), который остается практически неизлечимым, хотя терапия современными противовирусными препаратами существенно замедляет прогрессирование болезни печени и повышает качество жизни больных. После спонтанной (без лечения) элиминации вируса из крови или прекращения приема противовирусных препаратов риск реактивации инфекции остается высоким. Особую группу риска составляют пациенты с латентным ВГВ, которым для лечения аутоиммунных или онкологических заболеваний назначается иммуносупрессивная терапия. На фоне подавления иммунитета возрастает риск реактивации ВГВ, и гепатит протекает тяжелее.

Эксперты AGA проанализировали накопленные к настоящему времени данные и ранжировали риск реактивации ВГВ на фоне иммуносупрессии. Самый высокий риск реактивации (>10%) наблюдается у пациентов с положительными результатами тестов на поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) и антитела к ядру вируса (HBc), которые получают препараты, угнетающие В-лимфоциты (например, ритуксимаб), производные антрациклина (доксорубин), а также кортикостероиды в дозах 10-20 мг/сут и выше в преднизолоновом эквиваленте в течение ≥4 нед. У перечисленных категорий пациентов доказаны преимущества активной противовирусной профилактики над выживательной тактикой и серологическим мониторингом. Продолжать прием противовирусных препаратов следует как минимум еще 6 мес после окончания курса иммуносупрессивной терапии или 12 мес в случае применения препаратов, угнетающих В-лимфоциты.

Умеренный риск реактивации ВГВ (1-10%) наблюдается у таких групп пациентов:

- HBsAg/антиHBc-положительные, а также HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии ингибиторами фактора некроза опухолей (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб);
- HBsAg/антиHBc-положительные, а также HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии другими ингибиторами цитокинов (устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб);
- HBsAg/антиHBc-положительные, а также HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии ингибиторами тирозинкиназы (иматиниб, нилотиниб);
- HBsAg/антиHBc-положительные на терапии низкими дозами кортикостероидов (<10 мг/сут по преднизолону) в течение 4 нед и более;
- HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии средними дозами кортикостероидов (10-20 мг/сут по преднизолону) в течение 4 нед и более;
- HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии производными антрациклина (доксорубин, эпирубин).

В перечисленных группах также рекомендуется рассмотреть возможность профилактики ВГВ противовирусными препаратами с продолжением до 6 мес после прекращения

курса иммуносупрессивной терапии. Однако решение следует принимать индивидуально, тщательно взвешивая соотношение риск/польза от назначения противовирусных средств (учитывая высокую стоимость и возможные побочные эффекты) по сравнению с пассивным серологическим мониторингом. У некоторых пациентов, особенно HBsAg-отрицательных, риски и стоимость противовирусной профилактики могут оказаться неприемлемыми при относительно невысоком риске реактивации гепатита.

Следующие категории пациентов относятся к группе низкого риска реактивации ВГВ (менее 1%):

- HBsAg/антиHBc-положительные, а также HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии традиционными иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат);
- HBsAg/антиHBc-положительные, а также HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные, получающие внутрисуставные инъекции кортикостероидов;
- HBsAg/антиHBc-положительные, а также HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии любыми дозами оральных кортикостероидов длительностью не более одной недели;
- HBsAg-отрицательные/антиHBc-положительные на терапии низкими дозами кортикостероидов (<10 мг/сут по преднизолону) длительностью ≥4 нед.

AGA не рекомендует рутинную противовирусную профилактику у пациентов с низким риском реактивации ВГВ.

Эксперты AGA подчеркивают, что нельзя ориентироваться только на результаты теста HBsAg, принимая решение о назначении противовирусной профилактики во всех группах риска. Для профилактики рекомендуется использовать противовирусные препараты прямого действия с более высоким барьером резистентности, чем у ламивудина.

Reddy K.R., Beavers K.L., Hammond S.P. et al.
Gastroenterology. 2015 Jan; 148(1): 215-9.

Нужен ли интерферон в современных схемах лечения вирусного гепатита С?



В июле этого года в авторитетном профильном издании Journal of Hepatology отдельным приложением опубликованы обновленные рекомендации Европейской ассоциации изучения печени (EASL) по ведению пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС). Приложение максимально адаптировано для практических нужд: информация подана на удобными блоками, а алгоритм выбора подходящей схемы лечения для пациентов разных клинических групп (по генотипу вируса, ранее нелеченных и с предыдущими неудачными попытками лечения, с коинфекцией ВИЧ, с циррозом печени) сведен к нескольким таблицам. Кроме того, руководство содержит важные сведения о лекарственных взаимодействиях противовирусных препаратов прямого действия, применяемых в лечении ВГС, с другими лекарственными средствами: антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, сердечно-сосудистыми, статинами, нейролептиками, противосудорожными препаратами, иммуносупрессорами.

Принципы диагностики ВГС-инфекции остались неизменными. Диагностическим и скрининговым тестом первой линии остается определение антител к ВГС; в случае их обнаружения необходимо воспользоваться чувствительным молекулярным методом диагностики с нижним порогом обнаружения <15 международных единиц (МЕ)/мл для выявления РНК ВГС. В руководстве указывается, что при подозрении на острый гепатит С или у больных с ослабленным иммунитетом определение РНК ВГС должно являться частью первичного обследования. РНК-отрицательные, но антиВГС-положительные пациенты должны быть повторно обследованы через 3 мес на наличие вирусной РНК для подтверждения выздоровления.

Целью терапии по-прежнему остается полная эрадикация инфекции для предупреждения развития осложнений: ВГС-индуцированного повреждения печени и внепеченочных заболеваний, включая фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, гепатоцеллюлярную карциному и смерть. Конечной точкой является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), определяемого как отсутствие РНК вируса к 12-й (УВО12) и 24-й нед (УВО24) после окончания терапии.

В пользу назначения противовирусной терапии пациентам с циррозом печени эксперты EASL приводят данные о замедлении скорости декомпенсации заболевания и снижении вероятности развития гепатоцеллюлярного рака после эрадикации ВГС, но настаивают на продолжении скрининга в этой популяции больных даже после достижения УВО. В субпопуляции пациентов с декомпенсированным циррозом эрадикация ВГВ уменьшает потребность

в трансплантациях печени, но ее влияние на продолжительность жизни не доказано.

Что касается схем противовирусной терапии, то большинство из них включают два противовирусных препарата прямого действия (ПППД) с или без рибавирина (от этого зависит длительность терапии). Однако традиционные схемы с пегилированными интерферонами и рибавирином, усиленные софосбувиром или симепревином, не утратили значения у ранее нелеченных пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (12-недельная терапия), а также рекомендуются для повторной терапии после неудачной двойной терапии пегИФН + рибавирин (12 или 24 нед в зависимости от генотипа вируса и результатов предшествующего лечения).

Кроме того, руководство впервые дополнено рекомендациями по выбору повторной терапии после неудачной попытки лечения схемами, содержащими один и более ПППД, хотя сами эксперты признают, что еще не накоплен достаточный клинический опыт неудач на терапии ПППД. При отсутствии прямых доказательств эти рекомендации основываются на известных профилях устойчивости вирусов определенных генотипов к ранее применявшимся препаратам прямого действия, длительности предшествующей терапии, наличии или отсутствии в схемах рибавирина.

European Association for Study of Liver.
Hepatology. 2015 Jul; 63(1): 199-236.

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



В июне этого года совместные рекомендации по ведению пациентов с ВГС издали Американская ассоциация изучения болезней печени (AASLD), Американское общество инфекционных заболеваний (IDSA) и Американское отделение Международного противовирусного общества (IAS—USA). Многие положения этого документа повторяют европейские рекомендации, но схемы терапии ВГВ имеют некоторые отличия. Так, в США почти отказались от использования интерферонов, что европейские эксперты считают преждевременным. В отличие от шести вариантов терапии пациентов с генотипами вируса 1a и 1b по рекомендациям EASL, американские эксперты одобрили по три альтернативных схемы. Для ранее нелеченных пациентов с ВГС генотипа 1a:

- фиксированная комбинация ледипасвир/софосбувир в течение 12 нед;
- фиксированная комбинация паритапревир/ритонавир/омбитасвир один раз в день + дасабувир два раза в день и рибавирин в дозе, подобранной по массе тела, в течение 12 нед (без цирроза печени) или 24 нед (с циррозом);
- софосбувир + симепревир с или без рибавирина в течение 12 нед (без цирроза печени) или 24 нед (с циррозом).

Три схемы терапии для пациентов с генотипом вируса 1b такие же, за исключением отсутствия рибавирина в третьей схеме: софосбувир + симепревир в течение 12 нед (без цирроза печени) или 24 нед (с циррозом).

Для ранее нелеченных пациентов с генотипом вируса 2 рекомендована схема с софосбувиром и рибавирином в дозе, подобранной по массе тела, в течение 12 нед. Продление терапии до 16 нед рекомендовано при наличии цирроза. Для пациентов с генотипом вируса 3 предлагается аналогичная схема лечения, но длительностью 24 нед.

Для ранее нелеченных пациентов с генотипом вируса 4 разработаны три сопоставимые по эффективности схемы:

- фиксированная комбинация ледипасвир/софосбувир в течение 12 нед;
- фиксированная комбинация паритапревир/ритонавир/омбитасвир + рибавирин в дозе, подобранной по массе тела, в течение 12 нед;
- софосбувир + рибавирин в дозе, подобранной по массе тела, в течение 24 нед.

12-недельные схемы с пегилированным интерфероном в комбинации с софосбувиром и рибавирином оставили как альтернативные только для ранее нелеченных пациентов с генотипами вируса 4 и 6. Рекомендованный режим лечения для пациентов с генотипами вируса 5 и 6 — фиксированная комбинация ледипасвира с софосбувиром в течение 12 нед.

Полный текст рекомендаций на английском языке доступен по ссылке: www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, Т.Е. Куглер, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Энтероспазмил в лечении сочетанных функциональных нарушений желудка и кишечника

Функциональные боли в животе являются причиной более половины всех обращений к гастроэнтерологу (J.C. Yarz, L.S. Friedman, 2010). Чаще всего среди функциональных заболеваний встречаются синдром раздраженной кишки (СРК) и функциональная диспепсия (ФД). Согласно мировой статистике от 5 до 20% людей болеют СРК и от 1 до 30% – ФД, причем более чем у трети пациентов сосуществуют обе болезни (A.C. Ford et al., 2010; T. Oshima, H. Miwa, 2015). Столь частое сочетание этих заболеваний обусловлено общими патогенетическими механизмами и в первую очередь нарушениями моторики и висцеральной гиперчувствительностью. Имеются и самостоятельные механизмы. Так, при СРК большое значение имеет накопление газа в кишечнике, а при ФД – изменение желудочной секреции. К тому же у пациентов с ФД изменения моторики могут носить разнонаправленный характер и проявляться как нарушением аккомодации желудка, так и расстройством эвакуации.

Традиционно облегчение боли при СРК начинается с назначения спазмолитиков (уровень доказательности А). По механизму действия они делятся на антихолинергические препараты и непосредственные релаксанты гладкой мускулатуры. Подобный эффект на гладкую мускулатуру кишечника оказывает масло перечной мяты, вызывая расслабление мышц за счет блокады кальциевых каналов (L. Ruepert et al., 2011). К сожалению, папаверин и его производные оказались неэффективными в лечении СРК. Из-за множества побочных эффектов классические холиноблокаторы (белладонну и атропин) нецелесообразно применять у больных СРК. Более безопасные третичные амины (в первую очередь мебеверин) не показали достоверного положительного воздействия на симптоматику СРК (M. Darvish-Damavandi et al., 2010; A.C. Ford, N.J. Talley, 2012). Добавление симетикона при СРК потенцирует позитивный эффект спазмолитиков (M.A. Martinez-Vazquez et al., 2012). В то же время четкие показания к назначению спазмолитиков при ФД не определены. В единичных клинических работах показана возможность облегчения симптомов ФД при нарушенной аккомодации желудка с помощью М-холиноблокаторов. К сожалению, при других вариантах нарушения моторики желудка такое лечение оказалось неэффективным (J.A. Lunding et al., 2007). В Китайском рандомизированном клиническом исследовании была показана возможность использования спазмолитика в лечении сочетания ФД и СРК, правда тип нарушения моторики желудка при этом не уточнялся (Y.Q. Zhong et al., 2007).

Одним из широко распространенных в Европе спазмолитиков является флороглюцинола дигидрат. Механизм его действия комбинированный, помимо расслабления гладкой мускулатуры за счет блокады кальциевых каналов он модулирует выделение простагландинов и оксида азота. Благодаря этому подавляются гладкомышечные спазмы при сохраненной перистальтической активности (O. Chassany et al., 2007). Препарат хорошо изучен и безопасен. Его клиническое применение началось в 60-е годы прошлого века (P. Mainguet, 1969). У больных с СРК флороглюцинол достоверно превосходит плацебо

в купировании абдоминальной боли и облегчении симптомов (W. Jafri et al., 2006; O. Chassany et al., 2007; B.K. Cha et al., 2011; C.M. Ervin, A.W. Mangel, 2013; A. Annahazi et al., 2014). Следует отметить, что частота побочных эффектов при его применении сопоставима с плацебо. О высокой безопасности флороглюцинола свидетельствует и обнаруженное в Французском исследовании отсутствие тератогенного эффекта при использовании у беременных (I. Lacroix et al., 2011).

Целью нашей работы было изучение частоты сочетания ФД и СРК, а также оценка эффективности препарата, содержащего комбинацию флороглюцинола дигидрата и симетикона (Энтероспазмил), на клиническую симптоматику у больных с сочетанием СРК и ФД в зависимости от типа нарушения желудочной моторики.

Материалы и методы

Нами было обследовано 120 больных с ФД. Диагноз выставлялся согласно Римским критериям III (J. Tack, N.J. Talley, 2006). У 17% выявлялся эпигастральный болевой синдром (ЭБС), у 48% – постпрандиальный дистресс синдром (ПДС) и у 35% – сочетание этих вариантов. Преобладали женщины – 54,2% (средний возраст – 44,0±15,5 лет). Для оценки моторики

желудка и показателей висцеральной гиперчувствительности выполнялся сонографический тест с питьевой нагрузкой на ультразвуковом аппарате Ultima PA (датчик 1-5 МГц). Обследуемые пили по 200 мл минеральной воды без газа комнатной температуры. Исследование аккомодационной и эвакуаторной функций осуществлялось путем измерения врачом функциональной диагностики площади сечения свода желудка до питьевой нагрузки, после каждых 200 мл воды с интервалом в 3 мин, всего – 5 раз (1000 мл), а также через 5 и 10 мин после окончания питьевой нагрузки. Во время исследования фиксировались ощущения тяжести, дискомфорта или боли, возникающие на различных временных этапах. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по 10-балльной шкале. В качестве нормы были приняты результаты обследования группы контроля. Выделялись варианты с нарушением аккомодационной, эвакуаторной функций желудка, а также с висцеральной гиперчувствительностью. Диагноз СРК устанавливали согласно Римским критериям III (G.F. Longstreth et al., 2006). Больным с сочетанием ФД и СРК назначался препарат Энтероспазмил по 2 капсулы 3 раза в сутки перед едой на протяжении 3 нед. Выраженность клинической симптоматики оценивалась по визуально-аналоговой шкале с отдельным определением

болевого и диспептического индексов (БИ, ДИ), а выраженность метеоризма – по коэффициенту ультразвуковой доступности (КУД). Обследование проводилось до начала и после 3 нед лечения.

Результаты

Из 120 пациентов с ФД у 26 (21,7%) был диагностирован СРК. Следует отметить, что все больные были женского пола. Подтип СРК с запором установлен у 12 человек (46%), с диареей – у 11 (42%), смешанный подтип – у 3 (12%). При проведении сонографического теста с питьевой нагрузкой у 17 (65%) больных выявлена висцеральная гиперчувствительность, у 14 (54%) – нарушенная аккомодация и только у 4 (15%) – замедленная эвакуация. Исходно у пациентов с сочетанием ФД и СРК отмечались достаточно высокие показатели не только БИ (7,1±1,3 см), но и ДИ (6,9±1,1 см). Также отмечался выраженный метеоризм – КУД составлял 32,5±4,6%.

После 3 нед лечения Энтероспазмил отмечалась отчетливая клиническая динамика, проявившаяся уменьшением связанных с дефекацией кишечных болей и умеренным снижением интенсивности эпигастральных болей (БИ уменьшился на 48%, $p<0,05$). Также отмечалось облегчение диспептических явлений, в первую очередь чувства быстрого насыщения, постпрандиального переполнения в эпигастрии (ДИ снизился на 53%, $p<0,01$) и ощущения вздутия живота. Это подтверждалось достоверным ($p<0,05$) повышением КУД на 63%. У больных отмечалась тенденция к нормализации дефекации как при запорах, так и при диарее, однако из-за небольшого количества пациентов эти изменения не достигли достоверного уровня.

При анализе эффективности лечения Энтероспазмил в зависимости от патогенетического механизма развития ФД получены следующие результаты. У больных с нарушенной аккомодацией отмечался лучший результат: БИ снизился на 40%, ДИ – на 67%, КУД повысился на 66%. У этих пациентов значительней всего уменьшились симптомы постпрандиального эпигастрального переполнения, чувства быстрого насыщения и тошноты. В подгруппе больных с висцеральной гиперчувствительностью БИ уменьшился на 57%, а ДИ – на 38%. Облегчение симптомов переполнения и быстрого насыщения оказалось менее выраженным, чем у пациентов с нарушенной аккомодацией, зато эпигастральная боль купировалась лучше. Следует отметить, что в этой подгруппе эффективней уменьшались и кишечные боли.

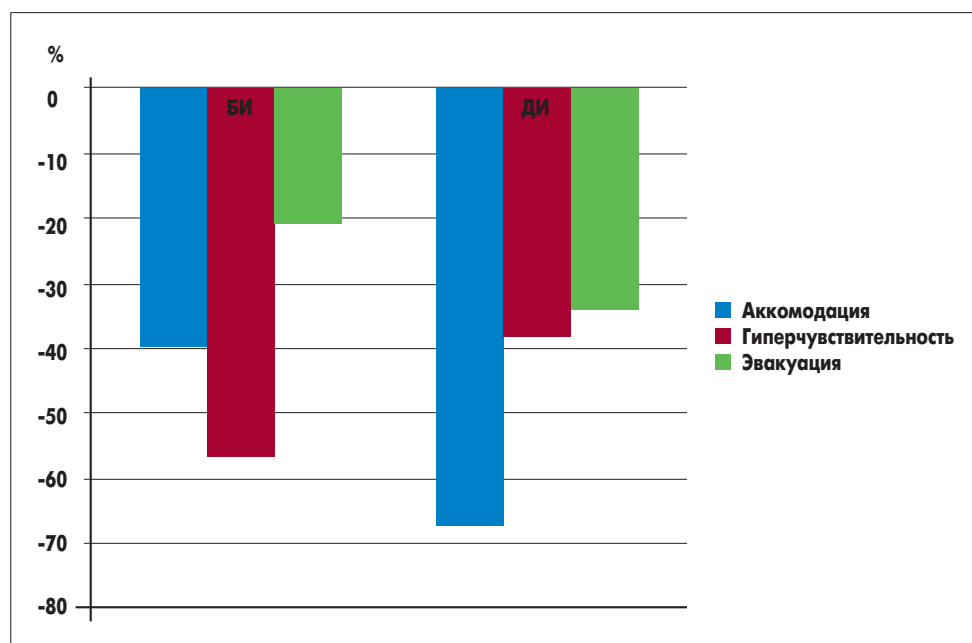


Рис. Динамика клинических показателей на фоне лечения Энтероспазмил в зависимости от патогенетического типа ФД

В подгруппе больных с замедленной эвакуацией уменьшение БИ составило 21%, а ДИ — 34%. Больше всего у них уменьшилась тошнота (рис.).



Обсуждение

Как показало наше исследование, каждый пятый больной ФД одновременно страдает и СРК. Это несколько реже, чем в американской популяции (37%) (A.C. Ford et al., 2010). Несмотря на то что мужчины и женщины среди больных ФД представлены почти поровну, группа сочетания ФД+СРК состояла исключительно из женщин. Также следует отметить достаточно высокую распространенность СРК с диареей (42%), хотя по нашим данным этот вариант у больных без ФД в нашей популяции встречается почти в полтора раза реже (А.Э. Дорофеев и соавт., 2011). Среди патогенетических механизмов ФД в этой группе пациентов преобладает висцеральная гиперчувствительность и нарушенная accommodation желудка, а нарушенная эвакуация встречается достаточно редко.

Вполне ожидаемо, что применение комбинации спазмолитика с симетиком привело к достоверному уменьшению симптоматики СРК. Причем положительный результат был достигнут у больных не только с диареей, как было показано в исследовании В.К. Cha и соавт. (2011), но и у пациентов с преобладанием запоров и со смешанным вариантом. Также закономерно уменьшение выраженности метеоризма, подтвержденное увеличением КУД. Важно отметить высокую эффективность Энтероспазмила в устранении симптоматики ФД. При этом эффективно облегчаются симптомы не только ПДС (при нарушенной accommodation желудка), но и ЭБС (при висцеральной гиперчувствительности). Это может быть связано с улучшением accommodation под действием флороглуцинола и известным цитопротекторным действием симетикона. Эффективность препарата оказалась ниже у больных с замедленной эвакуацией.



Выводы

Более чем у 20% больных с ФД одновременно встречается и СРК, причем варианты с запором и диареей выявлялись практически с одинаковой частотой. Назначение комбинации флороглуцинола дигидрата и симетикона (препарата Энтероспазмил) позволяет эффективно уменьшить выраженность симптомов СРК — боли в кишечнике при дефекации и чувство вздутия живота. Также отмечена положительная динамика симптомов ФД — уменьшение эпигастральной боли, постпрандиального переполнения, раннего насыщения и тошноты. Наиболее эффективно положительное воздействие Энтероспазмила при нарушенной accommodation желудка и висцеральной гиперчувствительности.

Литература

1. Дорофеев А.Э., Кутлер Т.Е. Новые возможности диагностики и особенности патогенетической терапии основных клинических форм функциональной диспепсии. Сучас. Гастро. 2013; 73 (5): 85-91.
2. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Коваленко-Ратушняк С.В. Синдром раздраженного кишечника — современный взгляд на проблему. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология, 2011; (358). 14-19.

3. Annahazi A., Roka R., Rosztoczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014 May 28; 20(20): 6031-43.
4. Cha B.K., Choi C.H., Kim B.J. et al. The Effect of Phloroglucinol in Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2011; 140: S. 611-S-612.
5. Chassany O., Bonaz B., Bruley D.E.S. et al. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2007 May 1; 25(9): 1115-23.
6. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M.A. systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2010 Feb 7; 16(5): 547-53.
7. Ervin C.M., Mangel A.W. Clinical trials in irritable bowel syndrome: a review. Rev Recent Clin Trials. 2013 Mar; 8(1): 9-22.
8. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 May; 8(5): 401-9.
9. Ford A.C., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. BMJ. 2012 Sep 4; 345, e5836.
10. Jafri W., Yakoob J., Hussain S. et al. Phloroglucinol in irritable bowel syndrome. J Pak Med Assoc. 2006 Jan; 56(1): 5-8.
11. Lacroix I., Hurault-Delarue C., Kessler S. et al. First epidemiologic data about phloroglucinol exposure during first trimester of pregnancy. Gynecol Obstet Fertil. 2011 Dec; 39(12): 694-7.
12. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional Bowel Disorders. — Gastroenterology. — 2006. 130. 1480-91.
13. Lunding J.A., Gilja O.H., Hausken T. et al. Distension-induced gastric accommodation in functional dyspepsia: effect of autonomic manipulation. Neurogastroenterol Motil. 2007 May; 19(5): 365-75.
14. Mainguet P.A. new antispasmodic drug in the treatment of biliary and intestinal diseases: a clinical test. Acta Gastroenterol Belg. 1969 Oct; 32(10): 771-7.
15. Martinez-Vazquez M.A., Vazquez-Elizondo G., Gonzalez-Gonzalez J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the

- treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. Rev Gastroenterol Mex. 2012 Apr-Jun; 77(2): 82-90.
16. Oshima T., Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. J Neurogastroenterol Motil. 2015 Jul 30; 21(3): 320-9.
17. Ruepert L., Quatero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD003460.
18. Tack J., Talley N.J. Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterol. 2006; 130: 66 — 1479.
19. Yarze J.C., Friedman L.S. Chronic Abdominal Pain. In: Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease: 9 Ed. Elsevier Inc. 2010, v.1, p. 163-72.
20. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2007 Nov; 46(11): 899-902.



ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ СПАЗМОЛИТИК В КОМБИНАЦИИ С АНТИФЛАТУЛЕНТОМ

ЭНТЕРОСПАЗМИЛ

Капсулы №30

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СОЧЕТАННЫХ ПАТОЛОГИЙ ЖКТ

- Флороглуцинол — селективно подавляет гладкомышечные спазмы сохраняя перистальтику
- Симетикон — потенцирует эффект спазмолитика



КОМБИНАЦИЯ НА РЫНКЕ ЕВРОПЫ №1

2 АКТИВНЫЕ СУБСТАНЦИИ ПРОТИВ БОЛИ

флороглуцинола дигидрат 80 мг
+ симетикон 125 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЭНТЕРОСПАЗМИЛ

СОСТАВ. 1 капсула содержит: флороглуцинола дигидрат 80мг, симетикона 125 мг; вспомогательные вещества: кремния диоксид колоидный безводный, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, желатин, серы диоксид, титана диоксид.

ПОКАЗАНИЯ: 1. Спазмы гладкой мускулатуры, сопровождающиеся болевым синдромом и метеоризм: вздутие живота при функциональных желудочно-кишечных заболеваниях; диспепсия, аэрофагия, синдром Ремхельда, послеоперационный период: гастрит, кардио-и/или пилороспазм; энтерит, колит, функциональная диарея, спастический колит с запором, синдром раздраженной толстой кишки; холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит.

2. Заболевания мочевыводящих путей и гинекологические заболевания, сопровождающиеся спазмами гладкой мускулатуры и флатуленцией.

3. Как вспомогательное средство перед рентгенологическим, ультразвуковым и инструментальным обследованием органов брюшной полости и малого таза.

ПРИМЕНЕНИЕ: Дети от 6 до 12 лет — 1 капсула 3 раза в день. Взрослые и дети от 12 лет — 2 капсулы 3 раза в день. Продолжительность лечения определяется индивидуально и зависит от наличия и длительности симптомов заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к флороглуцинолу дигидрату, симетикону, кишечная непроходимость, обструктивные состояния желудочно-кишечного тракта.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Препарат не следует назначать в I триместре беременности. Препарат применяют детям старше 6 лет.

Информация подана сокращенно. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Регистрационное свидетельство № UA/11345/01/01. Утверждено Приказ МЗ Украины от 21.03.11 № 152.

ООО «УНИВЕРСАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», г. Киев, 03680, ул. Казацкая, 120/4, буква «Е».

PRO PHARMA

Ю.М. Степанов, д.м.н., професор, І.Ю. Скирда, к.м.н., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

Сонографічні та ендоскопічні ресурси в діагностиці хвороб органів травлення в Україні

В нашій країні питання ефективного використання ресурсів мають свої особливості. Це обумовлено недостатнім фінансуванням охорони здоров'я та структурними диспропорціями в його діяльності. Мають місце недоліки у забезпеченні ресурсами та в організації діяльності діагностичних підрозділів первинної ланки охорони здоров'я, в результаті чого діагностичні можливості її значно обмежені.



Ю.М. Степанов

Недостатня взаємодія спеціалістів діагностичного профілю та клініцистів, відсутність координації їх дій та обумовлене цим нерациональне, економічно необґрунтоване використання діагностичної апаратури призводять до подовження термінів обстеження пацієнтів, подорожчання досліджень та діагностичних помилок.

Не завжди на місцях спеціалісти з діагностики знайомі з сучасною нормативною базою з організації діяльності діагностичних служб, відсутні нормативні документи, які регламентують порядок направлення хворих на обстеження в лікувально-профілактичні заклади вищого рівня. Пацієнтів часто спрямовують без зазначення діагнозу та мети обстеження. Часто виникають необґрунтовані та повторні призначення дослідження, питома вага яких досягає 20-30% від загального об'єму виконаних тестів.

До сьогодні основною проблемою в прийнятті рішень з розвитку діагностичної служби залишається питання закупівлі обладнання, а не задача забезпечення лікувальної мережі необхідним об'ємом та спектром діагностичних ресурсів певної якості.

Діагностика гастроентерологічних захворювань заснована на методах інструментальних досліджень, на долю яких припадає приблизно 70% медичних діагностичних послуг. У вітчизняній діагностиці постійно з'являються нові, більш інформативні тести, проводяться більш корисні та значущі для лікарів дослідження, модернізується обладнання. У той же час рівень послуг багатьох лікувально-профілактичних установ (ЛПУ) не відповідає світовому, а більшість населення не мають доступу до високотехнологічних діагностичних досліджень.

Відмінною рисою українського ринку медичних діагностичних послуг є переважання державна форма власності: сьогодні державні заклади контролюють більше 90% ринку діагностичних послуг. Не дивлячись на бурхливий розвиток, в цілому український ринок за рівнем можливостей та якості далекий від досконалості: у структурі діагностичних досліджень залишається високою частка рутинних,

малоінформативних методів діагностики. Зокрема, у функціональній діагностиці їх число в різних областях коливається від 70 до 90%.

Водночас спостерігається значне відставання зростання об'ємів діагностичних досліджень від зростання чисельності кадрового складу лікарів за різними напрямками діагностики. Згідно з чинними нормативами чисельність лікарів функціональної діагностики встановлюється у кількості 0,5 посади на 20-25 лікарських посад, що здійснюють прийом. Тобто в штаті поліклініки може бути 1 спеціаліст функціональної діагностики, в той час як перелік основних видів досліджень з використанням спеціальної апаратури становить близько 10 найменувань. У зв'язку з цим ефективність використання дорогого обладнання буде низькою, тому забезпечувати таким обладнанням поліклінічну мережу економічно не вигідно. Отже спостерігається зростання диспропорції між чисельністю поліклінік та лікарів. Ситуацію ускладнює недостатнє інформаційне забезпечення та підготовка лікарів, які надають первинну медичну допомогу, з питань раціонального використання діагностичних можливостей та інтерпретації нових діагностичних методик за принципами доказової медицини. Це призводить до того, що в ЛПУ первинної ланки охорони здоров'я від 20 до 70% діагностичних обстежень, особливо при проведенні масового скринінгу, призначаються без урахування клінічних потреб, специфічності та чутливості тестів.

Ультразвукова діагностика

Аналіз ресурсної бази УЗД (ультразвукової діагностики) в Україні в 2014 р., за даними Центру медичної статистики МОЗ України, засвідчив, що загальна кількість лікарів за спеціальністю УЗД становила 2191 особу (показник на 10 тис. населення – 0,51). У 2005 р. їх абсолютна кількість дорівнювала 1857, а показник на 10 тис. населення був зареєстрований на рівні 0,40. Тобто за цей період відбулось збільшення числа лікарів УЗД на 18,0%.

У 2014 р. чисельність досліджень органів черевної порожнини становила

9146724 випадки, показник на 10 тис. населення – 2131,9. Їх питома вага у загальній структурі УЗД коливалася в окремих адміністративних територіях від 24,9% у м. Києві до 51,4% – у Закарпатській та Рівненській областях. За останні 10 років (порівняно з 2005 р.) абсолютна кількість УЗ-досліджень органів черевної порожнини зменшилась на 18,3%, також зменшилась їх питома вага у загальній структурі УЗД, яка у 2005 р. в Україні становила 54,3%, а у 2014 р. – 37,9%. Суттєве зменшення відсотка УЗД органів черевної порожнини за період 2005-2014 рр. відбулось і в окремих областях. Так, у 2005 р. їх питома вага значно перевищувала 50,0% у 14 областях, зокрема, у Полтавській та Тернопільській досягала майже 75,0%. У 2014 р. за високими показниками (з перевищенням 50,0%) УЗД органів черевної порожнини було відмічено тільки 2 області – Закарпатську та Рівненську.

При розрахунку числа УЗ-досліджень черевної порожнини на 1 громадянина України у 2014 р. встановлено, що в середньому цей показник становив 0,21, тобто це обстеження було проведено кожному 5 мешканцю.

Відділень (кабінетів) УЗД в Україні у 2014 р. зареєстровано 1249. З 2005 р. їх кількість зменшилась на 119 (8,7%) (рис. 1).

За найбільшою кількістю відділень (кабінетів) по адміністративних територіях відрізняються Дніпропетровська, Харківська та Львівська області – 110, 98 та 87 відповідно. У решті областей забезпеченість відділеннями (кабінетами) УЗД коливалася від 15 у Луганській до 75 в Одеській області.

Кількість діючих апаратів УЗД у 2014 р. в Україні становила 3486, що на 707 (25,4%) перевищило показник 2005 р. Найбільша кількість апаратів зареєстрована у м. Києві (342), Харківській (289), Дніпропетровській (242) та Львівській (216) областях, що узгоджується з вищезазначеними цифрами по відділеннях (кабінетах) УЗД.

На 1 зайняту посаду лікаря УЗД у середньому в Україні було проведено 9223 дослідження. Розбіжність за адміністративними територіями цього показника становила 3 рази та коливалася від 4797 у Запорізькій до 14001 у Херсонській

області. У період 2005-2014 рр. кількість досліджень на 1 зайняту посаду збільшилась на 1062 дослідження, або на 13,0%.

Показник досліджень на 1 діючий апарат у 2014 р. становив 6921 у країні, що на 2,1% було менше, ніж у 2005 р. (рис. 2). При цьому за окремими областями виявляється різниця в кількості таких обстежень: максимально було зареєстровано 12774 дослідження – у Херсонській, у той час як мінімально – 3579 досліджень – у Запорізькій області. Вивчення динаміки цього показника за 5 років (2005-2014 рр.) виявило зменшення числа УЗД на 1 діючий апарат в Україні на 207 випадків (2,9%).

Традиційна оцінка використання діагностичних ресурсів обмежується порівнянням кількості досліджень, що виконуються у різних відділеннях медичних установ. Це не дозволяє оцінити ні інтенсивність використання обладнання, ні повноту використання можливості апарата, ні економічну або медичну ефективність його використання. Діагностичними підрозділами, як правило, аналізуються абсолютні об'ємні показники діяльності кожного працівника без детального вивчення складності виконаних робіт, а також навантаження на діагностичні апарати з урахуванням повноти використання їх функціональних можливостей.

Ендоскопічна діагностика

При вивченні діяльності ендоскопічних відділень (кабінетів) в Україні у 2014 р. встановлено, що абсолютна кількість лікарів-ендоскопістів становила 770 осіб, забезпеченість на 10 тис. населення – 0,18.

Упродовж 2014 р. всього в Україні було проведено 1453846 ендоскопічних досліджень при захворюваннях органів травлення, у загальній їх кількості езофагогастроуденоскопії (ЕГДС) становили 83,1%, дуоденоскопії – 1,1%, колоноскопії – 8,0%. Порівняно з 2005 р. кількість гастроентерологічних ендоскопічних досліджень зросла на 14,2%, у тому числі ЕГДС – на 11,8%, колоноскопій – на 32,8%.

Було докладно вивчено діяльність ендоскопічних відділень (кабінетів) за окремими адміністративними територіями

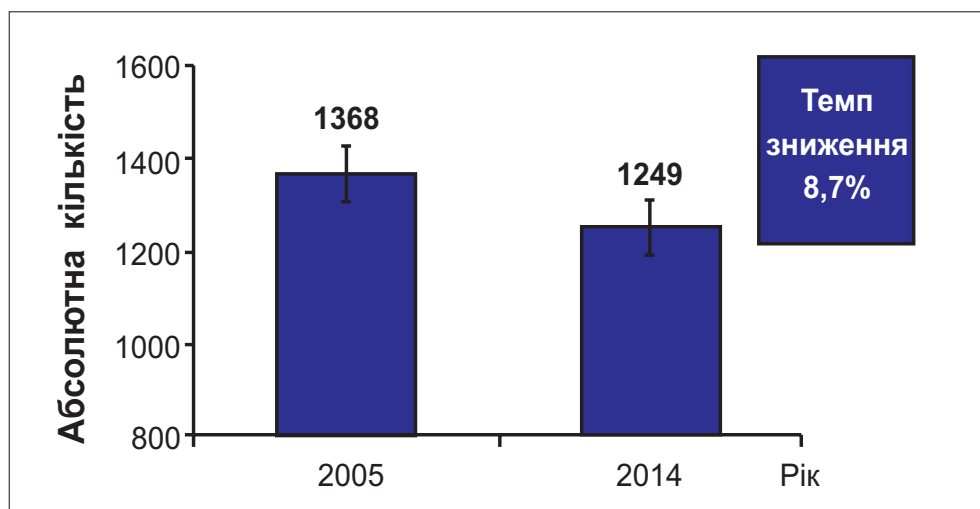


Рис. 1. Динаміка кількості відділень (кабінетів) УЗД в Україні (2005-2014 рр.)

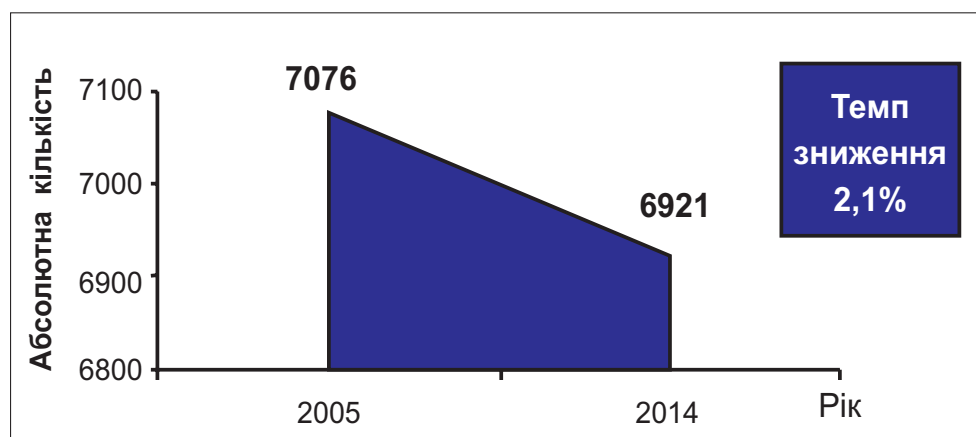


Рис. 2. Динаміка кількості досліджень на 1 діючий апарат в Україні (2005-2014 рр.)

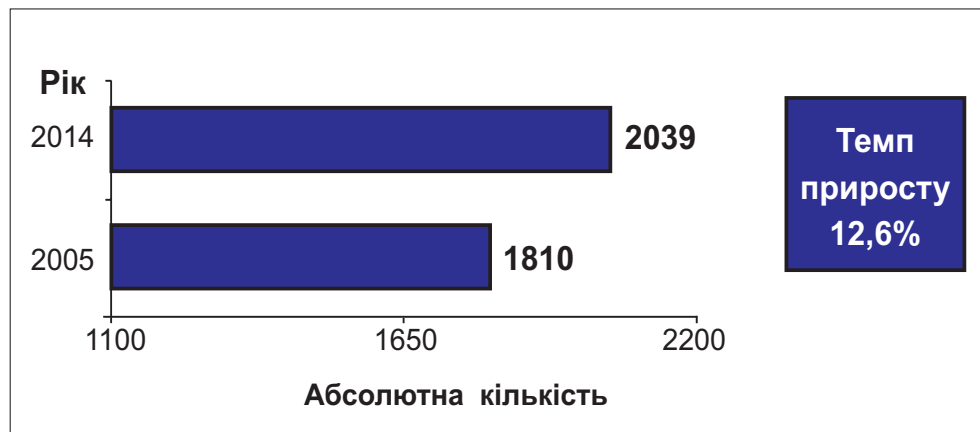


Рис. 3. Динаміка кількості гастроскопів в Україні (2005-2014 рр.)

України. Встановлено, що у 2014 р. найбільшу кількість ЕГДС було проведено в Дніпропетровській області (114902) та м. Києві (113045). Максимальну їх кількість було зроблено в Івано-Франківській (81163), Харківській (75703) та Одеській (75002) областях.

Найбільшу кількість ЕГДС на 1 зайняту посаду лікаря-ендоскопіста у 2014 р. було зареєстровано у Черкаській (1996), Чернігівській (1952), та Івано-Франківській (1877) областях. У середньому в Україні цей показник становив 1302 дослідження (порівняно з 2005 р. — зростання на 18,9%).

Найвищі показники колоноскопій в Україні у 2014 р. були виявлені також, як і ЕГДС, у м. Києві (15794 випадки) та Дніпропетровській області (14557). Найбільшу їх кількість на 1 діючий апарат було проведено в Херсонській (681) та Полтавській (406) областях. У середньому в Україні у 2014 р. цей показник становив 252, що на 76,2% більше, ніж у 2005 р.

Середнє число колоноскопій на 1 зайняту посаду лікаря-ендоскопіста у 2014 р. в Україні дорівнювало 126, що перевищило показник 2005 р. на 88,1%. За максимальною

кількістю колоноскопій на 1 зайняту посаду лікаря-ендоскопіста виділяються Миколаївська (230) та Полтавська (211) області.

За останні 10 років (2005-2014 рр.) спостерігається збільшення числа ендоскопічних апаратів. Зокрема, гастроскопів у 2014 р. було зареєстровано 2039, що на 12,6% більше, ніж у 2005 р. (рис. 3.) Також зросла кількість колоноскопів, яка становила у 2014 р. 666 апаратів проти 571 у 2005 р. (приріст становив 16,6%) (рис. 4). Однак слід зазначити, що при загальному зростанні кількості обладнання за 10 років з 2010 р. спостерігається його поступове зменшення — гастроскопів на 22,6%, колоноскопів — на 14,8%.

В останні роки склались певні диспропорції в оснащенні ЛПУ діагностичним обладнанням. У числі переваг залишаються дорогі апарати, такі як багатозрізові рентгенівські томографи, системи магнітно-резонансної томографії, ультразвукові сканери та ін. У той же час технічна та технологічна база лабораторної діагностики, що надає майже 70% об'єктивної діагностичної інформації, за багатьма параметрами відстає від поставлених вимог.

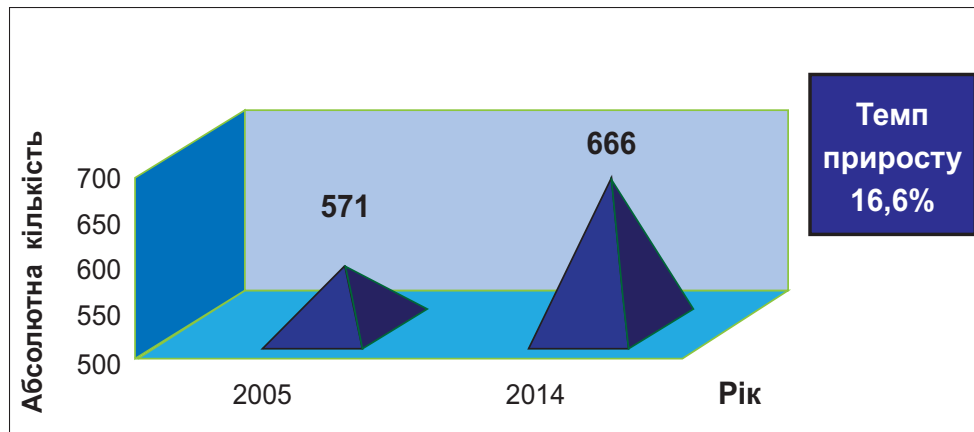


Рис. 4. Динаміка кількості колоноскопів в Україні (2005-2014 рр.)

Сьогодні зберігаються висока вартість діагностичних досліджень, численне їх дублювання, невідповідність об'єму та структури досліджень потребам лікувально-діагностичного процесу. Існують значні ризики не отримати очікуваного адекватного діагностичного забезпечення лікувально-профілактичного процесу, не досягти раннього виявлення та зниження «запущеності» гастроентерологічних захворювань.

В умовах обмеженого фінансування медичні установи здебільшого вичерпали закладений у них потенціал, а медичне обладнання, що в них експлуатується, переважно морально та фізично застаріло. Зношення основних фондів закладів охорони здоров'я на 01.01.2015 р. становило у середньому по Україні від 22 до 47%, у тому числі зношення медичного обладнання — від 33 до 75%. При цьому потреба закладів охорони здоров'я у медичній техніці за останні 5 років задовольняється на 30-40%, у результаті в стаціонарних та амбулаторно-поліклінічних закладах експлуатується до 80% фізично зношеної та морально застарілої техніки.

Доповнення амбулаторної ланки потужними діагностичними ресурсами

дозволяє значно підвищувати якість діагностики та лікування на догоспітальному етапі, скорочувати невиправдані трудові та фінансові втрати.

В аналізі роботи діагностичних підрозділів необхідно передбачити оцінку:

- своєчасності направлення пацієнтів на обстеження;
- повноти використання діагностичних можливостей, які є в наявності;
- тривалості діагностичного етапу;
- адекватності фізичної та психологічної підготовки пацієнтів до обстежень;
- раціональності використання діагностичних ресурсів.

Своєчасна, надійна, безпечна та необхідна система медичної діагностики — основа раннього виявлення відхилень у стані здоров'я та захворювань, надання адекватної та контрольованої лікувально-профілактичної допомоги, зниження трудовитрат та інших економічних витрат, пов'язаних з захворюваністю, інвалідизацією та передчасною смертністю населення.



НОВОСТИ

Исходы хирургического лечения пациентов с саркомой пищевода

В отличие от карциномы саркома пищевода является редкой онкопатологией. Данные по этому заболеванию ограничены описанием небольших серий клинических случаев. **Целью** данного популяционного исследования было изучить характеристики заболевания, методы лечения, исходы хирургического лечения и прогностические факторы выживаемости у пациентов с саркомой пищевода.

Методы. В исследовании анализировались данные о 178 (0,3%) случаях саркомы пищевода и 63 548 (99,7%) эпизодах карциномы пищевода, включая аденокарциному и плоскоклеточную карциному. Информация о клинических случаях с 1973 по 2011 г. была получена из регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Оценка характеристик патологии и терапевтических подходов была проведена по методу Каплана-Мейера. Предикторы общей 5-летней выживаемости устанавливались с помощью регрессионного анализа.

Результаты. Саркому пищевода чаще всего выявляли у женщин, которые имели локализованные опухоли и проходили хирургическое лечение, но реже получали лучевую терапию по сравнению с пациентами с карциномой ($p < 0,001$). Наиболее частыми результатами гистологического исследования были карциносаркома, лейомиосаркома и гастроинтестинальная стромальная опухоль. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с саркомой пищевода составила 38%, а у больных с карциномой пищевода — 17% ($p < 0,001$). Средний период выживания у пациентов с местнорегионарными саркомой и карциномой пищевода составил 50 и 24 мес соответственно. Пациенты с саркомой пищевода и отсутствием метастазирования, которым было проведено хирургическое лечение, имели более высокую общую выживаемость по сравнению с таковыми, которым не проводили оперативное вмешательство (37 vs 14%; $p < 0,0001$). Такие факторы, как возраст и поздняя стадия онкопатологии, оказывали негативное влияние на общую выживаемость. Наличие гастроинтестинальной стромальной опухоли и хирургическое лечение, напротив, были предикторами более высокой общей выживаемости.

Выводы. Пациенты с саркомой пищевода более склонны к локализованной патологии (при которой проводится хирургическое лечение), а также имеют более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами с карциномой пищевода. Повышение выживаемости, достигнутое при хирургическом лечении, свидетельствует о том, что оперативное вмешательство должно быть основным методом лечения саркомы пищевода, в частности, у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Wu G.X. et al. A Population-Based Examination of the Surgical Outcomes for Patients with Esophageal Sarcoma. Ann Surg Oncol. 2015 Aug 27.

Влияние воспалительных заболеваний кишечника на процессы тромбообразования

Возникновение тромбозомболических событий является важным внекишечным проявлением у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. **Целью** данного исследования было сравнить параметры фибринолиза и тромболизиса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых добровольцев, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и наличием или отсутствием тромбозомболических событий.

Методы. В исследовании приняли участие 202 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника. У 84 из них в анамнезе присутствовали тромбозомболические события, а у 118 — отсутствовали. Оценивались следующие параметры тромболизиса: площадь под кривой; время, необходимое для 50% тромболизиса; амплитуда. Концентрации ингибитора активации плазминогена-1 (PAI-1) и ингибируемого тромбином ингибитора фибринолиза измерялись с помощью энзимсвязанного иммуносорбентного анализа.

Результаты. Концентрации PAI-1, интактный ингибируемый тромбином ингибитор фибринолиза, площадь под кривой и время, необходимое для 50% тромболизиса, находились в значительной зависимости от наличия воспалительного заболевания кишечника. Среднее время между тромбозомболическим событием и забором плазмы крови составило 5 лет. У пациентов, в анамнезе которых присутствовали тромбозомболические события, значение таких показателей, как отношение активного к общему PAI-1 (0,36 [0,24-0,61] vs 0,24 [0,13-0,40]), площадь под кривой (31 [24-49] vs 22 [13-31]), время, необходимое для 50% тромболизиса (110 [64-132] vs 95 [70-126] мин), и амплитуда (0,295 [0,222-0,436] vs 0,241 [0,168-0,308]), были значительно повышены по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов без тромбозомболических событий. Увеличение этих показателей сохранялось после поправки на такие факторы, как пол, возраст, уровень С-реактивного белка, тип патологии, наличие коморбидных состояний и активность заболевания.

Выводы. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдается измененный профиль тромболизиса по сравнению со здоровыми участниками. Также следует отметить, что параметры тромболизиса значительно отличаются в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе пациента с воспалительными заболеваниями кишечника тромбозомболических событий. Таким образом, тромбозомболические события должны учитываться как дополнительный фактор риска.

Bollen L. et al. The Occurrence of Thrombosis in Inflammatory Bowel Disease Is Reflected in the Clot Lysis Profile. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug 6.

Підготував **Ігорь Кравченко**



КОНТРОЛОК®
antoprazole

Надійний контроль кислотності*

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Контролок®

Діюча речовина. Пантопразол. **Лікарська форма.** Таблетки, резистентні до шлункового соку, які містять 20 мг або 40 мг пантопразолу; порошок для приготування розчину для ін'єкцій — 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію, що еквівалентно 40 мг пантопразолу. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітор протонної помпи. Код АТС A02B C02. **Показання.** Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Для ерадикації *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, викликаними цим мікроорганізмом, у поєднанні з певними антибіотиками. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золлінгера—Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол пригнічує секрецію соляної кислоти шлунка шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. **Побічні реакції.** Біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, метеоризм, алергічні реакції, головний біль. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Такеда ГмбХ, Німеччина / Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №УА/0106/02/01, №УА/0106/01/02, №УА/9054/01/01.

Повна інформація про препарати міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Кислотність шлункового соку. Scholten T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587–594.



ТОВ «Такеда Україна»:
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Метастатический колоректальный рак: роль молекулярного профилирования в принятии клинического решения

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее часто встречающихся локализаций злокачественных опухолей, причем особенности течения этого заболевания и его диагностики приводят к большой распространенности запущенных форм. Наряду с разработкой новых препаратов и методов лечения крайне актуальна оптимизация использования уже имеющегося арсенала лекарственных средств. Перспективным в этом отношении является молекулярное профилирование опухоли и персонифицированный подход, направленный на определение оптимальной схемы лечения в каждом конкретном случае. В последние несколько лет в этом направлении достигнуты определенные успехи.

В Украине КРР занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической заболеваемости. Недостаточная эффективность ранней диагностики КРР приводит к высокой распространенности запущенных форм заболевания: примерно в 40% случаев впервые выявленная опухоль считается нерезектабельной, 5-летняя выживаемость таких больных не превышает 5%. Несмотря на то что за последние годы в лечении КРР достигнуты существенные успехи, данное заболевание все еще является одной из лидирующих причин смертности от онкологической патологии.

Хирургический метод является основным в лечении КРР, в лечении пациентов с диссеминированным заболеванием широко применяется химиотерапия. Общая 5-летняя выживаемость после радикальных хирургических операций колеблется от 31,8 до 73,6%, а при ранних стадиях — 87-93%. У большинства пациентов даже после радикального удаления опухоли и последующей химиотерапии заболевание прогрессирует.

Начало новой эры в терапии метастатического КРР связано с появлением таргетных препаратов, которые сегодня подразделяют на две группы в зависимости от структуры и механизма действия. Достижения фундаментальной иммунологии и современных технологий позволили создать моноклональные антитела, которые стали серьезным прорывом в лечении метастатических форм рака. С дальнейшим развитием молекулярной онкологии в качестве мишеней стали выбираться молекулы, специфические для опухолевых клеток и участвующие в процессе поддержания злокачественного фенотипа. Разработка ингибиторов к данным мишеням приняла целенаправленный характер, в результате в клиническую практику были внедрены молекулярные ингибиторы. С появлением таргетных препаратов лечение опухолей в целом и КРР в частности движется по пути все большей персонификации, и в этом направлении достигнуты определенные успехи.

В постгеномной эре любые опухоли рассматриваются как гетерогенные сообщества и системы. Сегодня известно, что КРР-гетерогенное заболевание — рак правой и левой половины ободочной кишки — это совершенно разные опухоли. В первом случае наблюдается микросателлитная нестабильность и коллапс теломер, во втором — хромосомная нестабильность, то есть в развитии этих заболеваний задействованы различные молекулярные механизмы канцерогенеза. Рак прямой кишки и рак ободочной кишки также объединяются в понятие КРР. Более того, нижние, средние и верхние ампулярные опухоли — тоже разные заболевания, поскольку данные участки кишечника имеют различный эмбриогенез (в первых двух случаях предшественником является аноректальный синус, в последнем — эндодермальная воронка). Следовательно, течение заболевания и результаты лечения указанных опухолей отличаются.

Профессор Университета Джона Хопкинса (г. Балтимор, США) Берт Фогельштейн, исследовав молекулярный механизм канцерогенеза КРР, показал, что рак является генетическим многофакторным заболеванием. На основании этих представлений разработана молекулярная классификация КРР, которая составлена по аналогии с молекулярными классификациями рака грудной железы (РГЖ), рака яичника (РЯ), рака желудка (РЖ), рака легкого. В клинической онкологии выделяют гипермутированный и негипермутированный типы КРР.

Сегодня известны как минимум пять-шесть различных молекулярных подтипов КРР, которые зависят от микросателлитной нестабильности, метилирования ДНК, ploидности, а также набора различных генов.

В отдаленных друг от друга участках опухоли происходят различающиеся между собой молекулярные генетические события — это явление называют «геномным хаосом». Ричмонд Прен, профессор отделения патологии Университета штата Вашингтон (США), предложил рассматривать опухоль как новый орган человеческого организма, в котором клетки имеют сложную иерархию. В состав опухоли входят раковые стволовые клетки, а также опухолевые клетки, имеющие различный генетический профиль. Опухоль также включает нетрансформированные клетки, клетки иммунной системы, сосуды, нервы и т.д. Кроме того, существует независимое прогрессирование, в результате которого развиваются метастазы, имеющие фенотип, значительно отличающийся от первичной опухоли. Фенотип разных метастазов одной опухоли тоже может отличаться.

Все эти явления диктуют необходимость разрабатывать новые диагностические подходы. Современные методы диагностики выходят далеко за пределы классической гистологии. Ученые подчеркивают, что при постановке диагноза важно ориентироваться на молекулярный профиль опухоли, обязательно учитывать минимальную остаточную опухолевую болезнь. Таким образом, современный онкологический диагноз основывается не только на морфологии. Результаты морфологической диагностики дополняются иммуногистохимической характеристикой опухоли и результатами молекулярных исследований. Онкологический диагноз устанавливается на основании геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных характеристик благодаря имеющимся в современной онкологии различным методам анализа опухолевой ткани на уровне генома, транскриптома, протеома. Таким образом, наблюдается слияние теоретической и практической онкологии, в результате которого возникает необходимость использовать в работе методы молекулярного анализа.

Необходимо учитывать роль остаточной опухолевой болезни в прогрессировании заболевания. В данном контексте активно изучают и выявляют в крови циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК).

Согласно клеточной теории «опухоль метастазирует не только клетками, но и клеточными ядами» (Рудольф Вирхов), причем реализоваться в метастаз опухолевая клетка может только в присутствии многочисленных факторов роста. Поэтому кроме определения в крови ЦОК изучается набор цитокинов и выявляется зависимость между их наличием в крови и метастазированием. Не только ЦОК, но и циркулирующие опухолевые ДНК считаются маркером наличия дремлющих метастазов. Сегодня в клинической онкологии объектами изучения являются циркулирующая опухолевая ДНК и циркулирующая микроРНК, так как исследование опухолевой ДНК позволяет судить о наличии минимальной остаточной опухолевой болезни и выстраивать стратегию лечения.

КРР является хирургически зависимым заболеванием, и адекватная операция — обязательный атрибут комбинированного лечения. В качестве прогностических маркеров, обуславливающих течение заболевания после операции, доказанным является маркер BRAF и микросателлитная нестабильность, а также ЦОК, которые рекомендуется выделять при всех стадиях КРР. Микросателлитная нестабильность и мутация гена KRAS определяют отдаленный прогноз заболевания.

Большинство больных КРР получают две, три и даже четыре линии терапии. В рекомендациях ESMO в 2012 году предложен стандарт лечения, но из всех представленных комбинаций необходимо выбрать оптимальную для каждого конкретного случая. Как известно, результаты сочетания химиотерапии и таргетной терапии при КРР

будут намного лучше, чем при использовании только цитотоксической терапии.

Принципиально новым подходом в лечении онкологических заболеваний стала персонифицированная терапия рака. Один из пионеров расшифровки генома человека, создатель 4П-медицины Лерой Худ подчеркивает: онкология должна быть профилактической, предиктивной, партисипативной и персонифицированной. Персонифицированная терапия рака стала реальностью в последние несколько лет. Все началось с совместного клинического исследования TGen, Seottsdale Healthcare и Caris Dx (2009). В данном проекте участвовали девять онкологических центров и 66 пациентов с РГЖ, КРР, РЯ и раком других локализаций. Дизайн этого исследования очень необычный. Общий его план включал молекулярное профилирование опухоли, персонифицированную терапию рака и отсутствие группы сравнения: каждый пациент являлся «группой сравнения» сам для себя. Вначале проводилась терапия метастатического рака — от двух до шести линий химиотерапии по общепринятым стандартам. После наступления прогрессирования больных продолжали лечить, но уже не с учетом существующих стандартов лечения, а ориентируясь на результаты молекулярного профилирования конкретной опухоли. Каждый пациент выступал в качестве контроля для самого себя. В результате у больных РГЖ выживаемость без прогрессирования увеличилась на 40%, при КРР — на 36%, при РЯ — на 20% и при раке других локализаций — на 16%. Это был большой прорыв в нашем сознании, изменивший идеологию проведения клинических исследований.

В другом исследовании с участием нескольких клинических лабораторий было проведено молекулярное профилирование у 60 тыс. пациентов. В тканях каждой солидной опухоли изучались индивидуальные предиктивные онкомаркеры, которые определяли план лечения.

Сегодня предлагается принципиально новый подход в лечении опухолей, в том числе метастатического КРР: персонификация, основанная на изучении предиктивных онкомаркеров.

Каждый цитостатик имеет в опухолевой клетке свой онкомаркер. При проведении молекулярного профилирования складывается целостная картина, касающаяся маркеров, связанных как с потенциальной выгодой от конкретного вида лечения, так и с отсутствием пользы.

В результате клиницист получает для каждого пациента индивидуальный перечень препаратов, наиболее эффективно воздействующих на его опухоль, и препаратов, которые категорически не следует применять. Пример тому — успешная терапия больных, основанная на молекулярном профилировании опухоли.

Таким образом, эмпирическая терапия онкологических заболеваний рассматривается как устаревшая опция в клинической онкологии. Цена эмпирической ошибки с клинической и экономической точки зрения чрезвычайно велика. Персонифицированная терапия, основанная на молекулярном профилировании и определении всех предиктивных онкомаркеров в индивидуальной опухоли и ее метастазах, является предпочтительной. Молекулярное профилирование следует проводить на стадии метастатического прогрессирования. При большом количестве метастазов необходимо выбрать метастаз для биопсии (это должен быть быстрорастущий или клинически значимый метастаз), провести молекулярное профилирование, по возможности определить ЦОК и/или ДНК.

Персонифицированная терапия КРР активно развивается, соответствуя общим тенденциям в онкологии, и в клинической практике нельзя игнорировать ее наработки. В перспективе персонифицированная терапия будет включать также индивидуальные фармакогеномные исследования для прогнозирования токсичности. Как говорил Гиппократ, «для самых тяжелых болезней нужны самые сильные лекарства, точно применяемые».

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Снежана Галузова**



Антиоксидантная защита и современные возможности лечения хронических заболеваний печени

По материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели (24-25 сентября, г. Днепропетровск)

Во всем мире наблюдается рост распространенности хронических заболеваний печени, что обусловлено снижением качества питьевой воды и пищи, пандемией метаболического синдрома и сахарного диабета (СД), действием гепатотоксичных ксенобиотиков и гепатотропных вирусов. Как известно, опасность хронических диффузных заболеваний печени связана с развитием цирроза, печеночной недостаточности и индукцией канцерогенеза. Этиотропная терапия жирового гепатоза и гепатитов не всегда доступна пациентам и не гарантирует полное излечение, а также может быть неприемлемой по критериям безопасности, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Поэтому и врачей, и пациентов всегда интересует возможность применения фармакологических средств, которые способствуют нормализации функциональной активности печени и замедлению прогрессирования ее патоморфологических изменений. Несколько докладов ведущих отечественных гастроэнтерологов были посвящены перспективному направлению антиоксидантной защиты при заболеваниях печени разной этиологии.

Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов проанализировал патофизиологические особенности поражения печени при СД и обосновал применение экзогенного глутатиона для коррекции окислительно-восстановительного дисбаланса.



— При СД патологические изменения органов пищеварения связаны с дисфункцией автономной нервной системы вследствие диабетической нейропатии, дисрегулирующей секреции и действия гормонов (гастрина, соматостатина, холецистокинина, инсулина и др.), а также с электролитными нарушениями в результате уремии и кетоацидоза.

Одним из наиболее опасных осложнений метаболического дисбаланса при СД является развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая постепенно морфологически эволюционирует от стадии стеатоза до цирроза. Во-первых, это связано с избыточным поступлением свободных жирных кислот в гепатоциты, в результате чего происходит формирование жировой инфильтрации. Во-вторых, наличие инсулинорезистентности (недостаточного биологического ответа клеток печени на действие инсулина при его достаточной концентрации) способствует активации глюконеогенеза, что увеличивает поступление глюкозы в кровь. Также при инсулинорезистентности возможна гибель адипоцитов, что в конечном итоге приводит к замещению паренхимы печени соединительной тканью.

Патогенетически обоснованным методом фармакотерапии для коррекции или предотвращения последствий метаболических изменений в органах ЖКТ, в том числе и в печени, является применение антиоксидантов. В антиоксидантной защите клеток организма значительную роль играет L-глутатион. Это трипептид, состоящий из трех аминокислот (глутамина, цистеина и глицина), который содержится в каждой клетке организма, а глутатионзависимые ферменты работают в различных ее органеллах, включая ядро, митохондрии и эндоплазматическую сеть.

В биохимической структуре L-глутатиона выделяют антиоксидантную сульфгидрильную группу (основной инструмент в реализации антиоксидантного и детоксикационного действия), изопептидную и γ-глутамилпептидную связи. Последняя обеспечивает устойчивость глутатиона к пептидазам при пероральном применении. Также антиоксидантная сульфгидрильная группа используется как донор электрона в антиоксидантных реакциях нейтрализации более 3000 токсичных окисленных субстратов в организме.

Глутатион является главным клеточным антиоксидантом, который участвует в 3 из

4 линий антиоксидантной защиты организма (В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, 2009). На первой линии супероксиддисмутаза восстанавливает свободные радикалы (СР) кислорода с образованием перекисей. На второй линии каталаза и глутатионпероксидаза восстанавливают перекиси с образованием воды. На третьей линии глутатионпероксидаза восстанавливает органические перекиси, образующиеся при перекисном окислении липидов (ПОЛ). И на третьей, и на четвертой линии глутатионтрансфераза катализирует реакцию глутатиона с различными радикалами повреждающих веществ, образуя нетоксичные конъюгаты.

Относительно недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый препарат Гепавал, который содержит восстановленный глутатион. Это гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием. Гепавал выпускается в капсулах по 250 мг и применяется по 1-2 капсулы 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Суточная доза варьирует от 250 до 1000 мг в зависимости от целей терапии и тяжести патологии.

Следует отметить то, что сырье фармацевтического качества для производства Гепавала поставляет японская компания Куова Nakko Bio Co. — крупнейший мировой производитель субстанций для фармацевтической промышленности, который уже более 60 лет занимается внедрением в свои разработки инновационных патентованных технологий ферментации и синтеза. Производство сырья отвечает всем требованиям Японской, Европейской и Американской фармакопей.

Логотипом KQ (качество Куова) отмечена линейка очищенных аминокислот и пептидов, технология производства которых на порядок выше общепринятых стандартов в области обеспечения качества.

Гепавал рекомендован к применению при заболеваниях, ассоциированных с повышенной продукцией СР, а именно:

- при патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, жировая болезнь печени различного генеза);
- при интоксикациях любой этиологии (отравления, злоупотребление алкоголем, неконтролируемое применение лекарственных средств);
- при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей (хронический некалькулезный холецистит, состояние после холецистэктомии, дискинезия желчного пузыря);
- при других заболеваниях ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь, болезнь Крона, хронический панкреатит);
- при онкологической патологии;
- при ВИЧ-инфекции;
- при СД.

Характеристику перспективных направлений фармакотерапии и профилактики хронических заболеваний печени представил в своем докладе доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.



— Как известно, мишенью для любых гепатотропных агентов являются гепатоциты, поэтому поражение печени любой этиологии сопровождается нарушением ее структуры и функции. Однако для поражений вирусного генеза более характерны воспалительно-некротические изменения в паренхиме печени, а для токсических, генетически детерминированных и аутоиммунных заболеваний печени — жировая дистрофия, фиброз и цирроз.

Клинико-лабораторная картина хронических заболеваний печени характеризуется наличием следующих основных синдромов:

- 1) синдром холестаза (кожный зуд, желтуха, пигментация, ксантомы, стеаторея, повышение уровней прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и общего холестерина);
- 2) синдром цитолиза (повышение уровня трансаминаз, церулоплазмينا и свободного железа);
- 3) мезенхимально-воспалительный синдром (повышение уровня гамма-глобулинов, СОЭ, аутоантител, ревматоидного фактора);
- 4) синдром портальной гипертензии (спленомегалия, асцит, расширение венозных коллатералей, портосистемная энцефалопатия, нарушение функции почек);
- 5) синдром печеночно-клеточной недостаточности (печеночная энцефалопатия, отечно-асцитический синдром, геморрагический синдром, прогрессирующая желтуха);
- 6) синдром опухолевого роста и регенерации (повышение уровня альфа-фетопротеина и других онкомаркеров в крови).

Задачи патогенетической терапии — повлиять на доминирующие синдромы, повысить качество жизни пациента и предотвратить осложнения. На сегодняшний день современная патогенетическая терапия хронических заболеваний печени включает в себя три основных группы лекарственных средств:

- 1) иммунодепрессанты (глюкокортикоиды, цитостатики), которые замедляют созревание иммунокомпетентных лимфоцитов, повышают активность Т-супрессоров, уменьшают титр антител к специфическому печеночному липопротеину, обладают противовоспалительным действием, уменьшают процесс развития соединительной ткани в печени, оказывают стимулирующее действие на синтез альбуминов в гепатоцитах;
- 2) иммуномодуляторы, которые нормализуют течение иммунологических реакций, стимулируют Т-супрессоры, уменьшают выработку антител и циркулирующих иммунных комплексов;
- 3) гепатопротекторы, которые способствуют нормализации функциональной активности гепатоцитов.

При негативном влиянии определенных факторов внешней (токсины, алкоголь,

медикаменты, стрессы) и внутренней среды (воспалительные процессы, атеросклеротические изменения, ишемические состояния) наблюдается образование избыточного количества СР, прежде всего кислорода, который имеет на внешней оболочке несбалансированный электрон. СР обладают высоким агрессивным воздействием на ткани и клетки организма, так как способны повреждать биомолекулы (белки, фосфолипиды мембран, ДНК). Оксидативный стресс в первую очередь оказывает негативное влияние на печень: нарушаются практически все ее функции, активируются фибро- и канцерогенез, наблюдается прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности.

Также в условиях оксидативного стресса наблюдается истощение антиоксидантных систем, прежде всего глутатиона — главного клеточного антиоксиданта. У пациентов с алкогольным и неалкогольным стеатозом печени, а также вирусными гепатитами В и С наблюдается снижение уровня глутатиона.

Важно отметить то, что коррекция функционального состояния гепатоцитов должна повышать эффективность этиотропной терапии. В связи с этим препараты, нормализующие функции печени, играют основополагающую роль в патогенетической терапии.

Среди гепатопротекторов, которые наиболее часто используются для лечения и профилактики хронических заболеваний печени, выделяют гепатопротекторы растительного происхождения, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их производные. К последним относят адеметионин и глутатион, которые играют ключевую роль в метаболических процессах в печени и тесно взаимосвязаны между собой.

Глутатион — наиболее изученный антиоксидант, интерес к которому продолжает расти. Так, на сайте Национальной медицинской библиотеки США насчитывается более 116 тыс. исследований по результатам поиска «glutathione».

Глутатион эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию хронических заболеваний печени. Система глутатиона обеспечивает защитное действие с помощью трех составляющих:

- антиоксидантной защиты, которая реализуется путем связывания СР и восстановления других антиоксидантов (витаминов С и Е);
- детоксикации за счет нейтрализации токсинов ЖКТ до их абсорбции и выведения токсинов и химических веществ, которые уже абсорбировались и циркулируют в организме;
- иммуномодуляции за счет стимуляции естественных киллеров (NK-клеток) и активации Т-лимфоцитов.

Доказано, что применение глутатиона в комплексной терапии хронических заболеваний печени улучшает показатели печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы даже через несколько месяцев после окончания лечения. Одновременно эффективность терапии глутатионом подтверждается уменьшением концентрации малонового диальдегида — маркера повреждения гепатоцитов (P. Dentico et al., 1995).

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева осветила актуальные вопросы эпидемиологии, а также этиотропной и патогенетической терапии хронических заболеваний печени.



— Согласно данным Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) около 29 млн европейцев страдают различными диффузными заболеваниями печени, которые занимают 5-е место среди главных причин смертности.

В постсоветских странах ежегодно регистрируют от 500 тыс. до 1 млн случаев хронических заболеваний печени. В то же время около 10 млн европейцев являются носителями вируса гепатита, при этом из них больше 8 млн инфицированы вирусом гепатита С.

Что касается алкогольной болезни печени (АБП), то это вторая по частоте после вирусного гепатита С (ВГС) причина трансплантации печени. При злоупотреблении алкоголем антитела к вирусу (HCV-Ab) выявляются в 7 раз чаще, чем в общей популяции. А у пациентов с ВГС, злоупотребляющих алкоголем, риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 8,3 раза выше, чем в общей популяции (В.Т. Ивашкин, 2011). Это объясняется тем, что этанол индуцирует развитие оксидативного стресса, а ВГС способствует его персистенции (B. McCartney, 2010).

Как известно, ВГС относится к заболеваниям, в патогенезе которых одним из ключевых факторов является избыточное образование СР при экспрессии нуклеокапсидного белка (core protein), что расценивается как ответная реакция гепатоцитов на экспрессию основных белков вируса. В условиях оксидативного стресса включается антиоксидантная защита организма, однако при этом повышенный расход антиоксидантов быстро приводит к их истощению. Прежде всего, резко снижаются запасы главного клеточного антиоксиданта — глутатиона, который отвечает за нейтрализацию СР и не может синтезироваться пораженной печенью. Это приводит к повреждению митохондриальных мембран и неспособности митохондрий вырабатывать энергию для поддержания жизнеспособности клетки, в результате чего клетка, как правило, погибает. Наряду с экспрессией цитокинов (фактор некроза опухоли, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста), активацией клеток Купфера оксидативный стресс приводит к персистенции вирусной инфекции, поэтапному формированию фиброза, цирроза и ГЦК.

К факторам риска развития и распространения хронических заболеваний печени относят расширение миграционных процессов, климатический и экологический стрессы, синдром апноэ во сне, накопленный ранее внушительный резервуар хронически инфицированных лиц, а также бессимптомное течение заболеваний (S. Robert et al., 2015; K. Jounossi et al., 2011). Прогрессированию морфологических изменений печени способствуют поливирусные микст-инфекции, ВИЧ-инфицирование, алкоголь, наркотические и психотропные средства, увеличение доли инвазивных медицинских процедур, полипрагмазия, гепатотоксичность некоторых лекарств, другие ксенобиотики (J.K. Dormann et al., 2010).

Существующая этиотропная терапия не всегда гарантирует излечение. Так, многие пациенты с хроническим ВГС могут быть резистентными к терапии интерферонами. Около 25% таких больных, впервые получающих лечение, и до 70% пациентов, ранее принимавших противовирусную терапию, демонстрируют отсутствие положительного ответа на применение стандартной противовирусной терапии с препаратами интерферона (V. Soriano et al., 2013).

Многие пациенты, особенно с коморбидными состояниями, имеют абсолютные или относительные противопоказания к этиотропной терапии. С позиций доказательной медицины в случае невозможности применения противовирусной терапии рекомендовано использование таких методов, как флеботомия (в качестве коррекции синдрома перегрузки железом), прием препаратов УДХК и глицирризиновой кислот, обладающих противовоспалительным

и антифибротическим эффектами. Следует отметить, что комбинация флеботомии и приема УДХК значительно лучше снижает уровень АЛТ у пациентов с вторичным гемохроматозом (синдромом перегрузки железом) на фоне хронического ВГС (V. Sarano, 2014).

Постоянное увеличение распространенности заболеваний печени разного генеза обуславливает необходимость изучения имеющихся и одновременный поиск новых эффективных гепатопротекторных средств.

Из обширного арсенала гепатопротекторов на фармацевтическом рынке Украины заслуживает внимания такой препарат, как Гепавал. Его действующим компонентом является глутатион, который способен возмещать дефицит эндогенного глутатиона при заболеваниях печени разной этиологии.

Так, в одном из клинических исследований изучался уровень восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с АБП и НАЖБП. В результате отмечалось

значительное снижение внутрипеченочной концентрации глутатиона в обеих группах в сравнении с контролем ($p < 0,001$) (E. Altamir et al., 1988).

Еще в одном клиническом исследовании изучался уровень восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с различными генотипами хронических ВГС ($n=52$). Было показано, что наибольшее снижение уровня глутатиона характерно для генотипа 1b и ассоциировано с устойчивостью к базисной терапии интерферонами. Увеличение продукции СР наряду с выявленными изменениями системы глутатиона при генотипе 1b может лежать в основе резистентности к интерферонотерапии и прогрессирования поражения печени, вызванного цитопатическим действием вируса гепатита С (G. Barbaro, 1999).

В нашем исследовании изучалась динамика показателей первичных и вторичных продуктов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты у больных с неалкогольным

стеатогепатитом до и после применения Гепавала в комплексной терапии. После проведенного курса лечения отмечалось достоверное повышение уровня в плазме крови таких показателей, как общая антиоксидантная активность и уровень жирорастворимых витаминов А и Е. Такие результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности использования гепатопротекторов (в частности, Гепавала) в лечении хронических заболеваний печени.

Таким образом, включение в комплексную терапию препаратов с антиоксидантным механизмом действия при хронических заболеваниях печени разной этиологии является патогенетически обоснованным методом лечения, способствующим урегулированию метаболического дисбаланса, стабилизации морфологического и функционального состояния печени.

Подготовила Людмила Онищук



ГЕПАВАЛ

L-глутатион

**Гепатопротектор
с мощным антиоксидантным
и детоксикационным
действием**

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 применении Гепавала.
Состав: 1 капсула содержит:
основное вещество (L-глутатион) - 250 мг;
вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат (E 470), диоксид кремния (E 551);
оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), оксиды железа - черного, красного и желтого (E 172). В упаковке 30 капсул.
Рекомендации по применению: по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L-глутатиона — важнейшего компонента системы антиоксидантной защиты и детоксикации организма;
— при нарушении функций печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и окислительных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, опьянения токсичными элементами, пестицидами, алколем, фармакологическими продуктами омега;
— при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;
— в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным увеличением их распада;
— вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).

Способ применения и рекомендованная суточная доза: взрослым независимо от приема пищи по 1-2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Противопоказания: индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.
Питательная (пищевая) и энергетическая ценность (калорийность) на 100 г добавки диетической: белки - 70,47 г, углеводы - 26,51 г, жиры - 0,57 г; 388,5 ккал/1625,5 кДж.
Название, адрес и телефон производителя:
ООО «ВАЛАРТИН ФАРМА», Украина, 08130, Киевская область, Киев - Святошинский р-н, с. Чайки, ул. Гришковского, 60; тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-90, E-mail: info@valartin.com
ТУ У 10.9-38466809-001.2013.
Не является лекарственным средством.
За дополнительной информацией обращаться в ООО «Валартин Фарма», Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф.96.



РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

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

Дисфункция сфинктера Одди как причина абдоминальной боли: терапия или инвазивное лечение?

Сфинктер Одди (СО) – гладкомышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки (фатерова ампула). Функция СО – управление поступлением желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку и предотвращение попадания содержимого кишки в холедох и панкреатический проток. В Римских критериях III пересмотра (2006) дисфункция СО (ДСО) вошла в категорию E – «Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди», которая пришла на смену устаревшему термину «дискинезии желчевыводящих путей».

Наиболее точными методами оценки функции СО являются эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и прямая манометрия сфинктера, однако они применяются только в специализированных клиниках третичного уровня. Гораздо более доступное ультразвуковое исследование со стимуляцией холецистокинином или секретинном можно рассматривать как скрининговый метод, хотя его чувствительность и специфичность недостаточно высоки.

На практике бывает трудно провести четкую грань между функциональной и органической природой ДСО, особенно при дефиците диагностических методов в условиях первичного и вторичного этапов оказания медицинской помощи. В первом случае симптомы обусловлены дискинезией сфинктера – нарушением его сократительной активности, как правило, вследствие парадоксальной реакции на холецистокинин. Чаще такие нарушения наблюдаются у женщин в периоды изменения гормонального фона, а также могут быть связаны со стрессом, сахарным диабетом, заболеваниями других органов ЖКТ, сопровождающимися нарушением иннервации и изменением секреции гастроинтестинальных гормонов. Органическими причинами стеноза СО могут быть хроническое воспаление и фиброз при желчнокаменной болезни, панкреатите, после хирургических вмешательств.

Особую категорию составляют пациенты, перенесшие холецистэктомию. Многие из них после операции продолжают испытывать приступы интенсивной боли в правом подреберье и другие симптомы, объединяемые термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Именно ДСО считается основным источником продолжающейся боли при исключении структурных причин – стриктур желчных путей, невыявленных камней общего желчного протока, несостоятельности анастомозов и др. В пользу функционального характера симптомов у больных, перенесших холецистэктомию, свидетельствуют многочисленные наблюдения: если операция выполняется по поводу калькулезного холецистита, вероятность развития ПХЭС составляет 10–25%, если же камни в желчном пузыре отсутствовали – до 50% (G. Brandstatter et al., 1991; P.B. Ogorodnik и соавт., 1999, 2006).

Классификация ДСО с билиарной болью на три типа, разработанная Milwaukee Biliary Group, основана на клинических признаках и результатах исследования пассажа желчи. **ДСО типа I** характеризуется повторяющимися приступами умеренной или сильной боли в правом подреберье длительностью 20 и более минут (типичная «билиарная» боль) при наличии данных о расширении общего желчного протока более чем на 12 мм, замедленном выведении контрастного вещества с задержкой более 45 минут по результатам ЭРХПГ и превышении нормального уровня трансаминаз и/или щелочной фосфатазы в 2 и более раз по данным минимум двух анализов.

Для ДСО типа II также характерны типичные приступы билиарных болей при соответствии одному или двум другим критериям ДСО I типа.

При ДСО типа III наблюдаются только болевые приступы без каких-либо объективных нарушений, характерных для ДСО I типа.

На основе этой классификации можно прогнозировать результаты консервативного или эндоскопического лечения. При этом ДСО III типа считается наиболее сомнительным в плане прогноза, о чем еще пойдет речь ниже.

Важно отметить, что вследствие анатомической связи главного панкреатического протока с желчевыводящими путями длительный спазм СО влечет за собой нарушение оттока не только желчи, но и панкреатического сока, что может способствовать развитию хронического панкреатита.

В качестве консервативной терапии ДСО применяются спазмолитики – блокаторы М-холинорецепторов, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), нитраты пролонгированного действия, а также гимекромон (синтетический аналог холецистокинина). Эти препараты снижают базальное давление сфинктера и уменьшают выраженность симптомов (А.А. Упницкий, 2010), однако данные о клинической эффективности противоречивы.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в настоящее время рассматривается как стандартный метод лечения ДСО при неэффективности консервативной терапии. В контролируемых исследованиях при долговременном наблюдении больных показана эффективность этого метода при достаточно низкой частоте осложнений. ЭПСТ стала современным стандартом лечения стенозирующей ДСО I и II типов с высоким базальным давлением в сфинктере. Эффективность вмешательства составляет около 80% при относительно низкой частоте осложнений, главным из которых является панкреатит (до 5% случаев) (P.B. Ogorodnik и соавт., 1999, 2006; A.A. Redwan, 2009).

Другой тип эндоскопического вмешательства – баллонная дилатация и стентирование фатеровой ампулы без рассечения СО – позволяет сохранить замыкательную функцию сфинктера и добиться лишь снижения давления в нем. Однако отдаленные результаты стентирования не удовлетворительны по контролю болевого синдрома, кроме того, со временем может развиваться обструкция стента (N. Coelho-Prabhu et al., 2010; A.A. Упницкий, 2010).

Длительное время велась дискуссия о целесообразности инвазивного лечения у пациентов с ДСО III типа, у которых причины боли считаются в большей степени функциональными, чем при остальных типах. Наконец, хорошо спланированное исследование EPISOD (P.B. Cotton et al., 2014) подтвердило, что эндоскопическая сфинктеротомия по сравнению с ложным (контрольным) вмешательством не уменьшает болевые ощущения у пациентов с вероятной диагнозом ДСО III типа после перенесенной холецистэктомии. В течение 12 мес наблюдения жалобы на абдоминальную боль достоверно уменьшились в обеих группах, причем в группе контрольного вмешательства результаты были даже лучше, чем в группе сфинктеротомии: 23 и 37% уменьшения частоты болевых эпизодов соответственно. У пациентов с панкреатической гипертензией даже двойная сфинктеротомия (СО и панкреатического сфинктера) со стентированием протока в целях профилактики панкреатита) не обеспечивала дополнительных преимуществ. Панкреатит

развился у 11% пациентов после сфинктеротомии и у 15% больных из группы контроля.

В США результаты исследования EPISOD кардинально изменили практику: ЭРХПГ и сфинктеротомия у пациентов с продолжающейся болью после холецистэктомии больше не рекомендуются в связи с доказанным преобладанием риска над пользой. Под сомнение попал сам диагноз ДСО III типа: эксперты задаются вопросом, связаны ли симптомы с СО? Тем не менее в пользу спастического происхождения боли свидетельствует тот факт, что у части больных, по данным разных исследований, эффективны спазмолитики и нитраты.

В проспективном исследовании V. Vitton и соавт. (2012) показано, что консервативное ведение пациентов с ДСО путем подбора эффективных релаксантов сфинктера является безопасной и относительно малозатратной альтернативой инвазивным вмешательствам. Результаты сфинктеротомии у пациентов с ДСО практически не отличались от результатов применения спазмолитиков и нитратов в режиме «по требованию» для купирования атак боли. При длительном наблюдении (в среднем 30 мес) частота ответа на лечение была сопоставимой в группах консервативной терапии и после эндоскопического вмешательства: 64,2 против 62,2% соответственно. Таким образом, потенциал медикаментозной терапии у пациентов с ДСО еще не исчерпан при условии индивидуального подбора препаратов.

Спазмолитиком с доказанной эффективностью при ДСО является М3-холинорецепторный блокатор прифиния бромид (препарат Риабал). Прифиния бромид – производное 3-дифенилметилпирролидина – был синтезирован в 1960-х годах (S. Ohki et al., 1966). В ранних экспериментальных исследованиях эта молекула проявила мощную ингибирующую активность в отношении моторики желудка, тощей кишки и СО. Действуя более избирательно на органы желудочно-кишечного тракта, прифиния бромид вызывал меньше побочных эффектов, чем другие холинолитики (M. Hitomi et al., 1966; S. Kumada, M. Hitomi, 1967).

На протяжении 1970–80-х годов в клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность прифиния бромида при спастической абдоминальной боли у пациентов с нарушениями моторики пищевода (P. Frasson et al., 1978; W. Silber, 1979), спазмом СО (K. Kobayashi et al., 1985), пилороспазмом (T. Kihara et al., 1970), синдромом раздраженной кишки (J. Baillet et al., 1975; B. Ljunggren et al., 1981; B. Meduri et al., 1981). Премедикация прифиния бромидом успешно применялась перед выполнением ЭРХПГ (P. Spinelli et al., 1980) и эзофагогастроскопии (M. Magalini et al., 1995).

K. Kobayashi и соавт. (1985) исследовали функцию СО методом эндоскопической манометрии у 184 пациентов с различными заболеваниями органов ЖКТ. У 60 пациентов для купирования боли применялись четыре разных спазмолитика, в том числе прифиния бромид. У 41 из 48 пациентов с хроническим гастритом (85%) нарушений ритма сокращения СО

не отмечалось. В то же время неритмичные сокращения СО были обнаружены у 35 из 41 пациента (85%) с заболеваниями желчевыводящих путей и патологией папиллярной зоны двенадцатиперстной кишки, у 9 из 11 больных (67%) с панкреатитом, а также у 6 из 9 пациентов (67%) с заболеваниями печени. Авторы сделали вывод, что ДСО с высокой частотой сопровождает заболевания билиарной системы и поджелудочной железы. Было установлено, что прифиния бромид оказывает спазмолитическое действие на СО, сопоставимое с высокой дозой (40 мг) гиосцина бутилбромида.

Украинские ученые также изучали эффективность прифиния бромида у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и СО.

Целью работы Н.В. Харченко и соавт. (2005) было исследование клинической эффективности и безопасности препарата Риабал у 30 больных, среди которых у 12 пациентов диагностирована дисфункция желчного пузыря и СО по гипертоническому типу и у 18 больных – по смешанному типу, при котором имела место гипотония желчного пузыря в сочетании с гипертонией СО. У 16 больных были выявлены умеренно выраженные признаки хронического гастродуоденита, у 19 больных был обнаружен дуоденогастральный рефлюкс. У 9 больных имел место хронический панкреатит в стадии нестойкой ремиссии. Препарат Риабал назначался в дозе 30 мг 3 раза в сутки в течение 12 дней на фоне диеты, в которой исключались жирные, жареные, острые, копченые блюда.

Уже через 3–4 дня после начала лечения болевой синдром значительно уменьшился у 25 пациентов, к концу лечения 27 больных отметили исчезновение болей в правом подреберье, у остальных 3 пациентов интенсивность болей уменьшилась. Лечение препаратом Риабал способствовало также устранению диспепсических проявлений, таких как тошнота и горечь во рту у всех больных.

По данным фракционного дуоденального зондирования, терапия препаратом Риабал в группе больных с дисфункцией желчного пузыря и СО по гипертоническому типу способствовала уменьшению длительности закрытого СО до 7,0±0,8 мин, замедлению и более эффективному опорожнению желчного пузыря (18,6±1,2 мин), увеличению объема пузырной желчи (43,8±1,8 мл). У больных со смешанной дисфункцией желчного пузыря и СО наблюдалась аналогичная динамика исследуемых показателей.

Таким образом, дисфункция СО является частой причиной типичной «билиарной» боли в правом подреберье.

ДСО как возможную причину боли следует учитывать при оценке показаний к холецистэктомии, особенно у пациентов с функционирующим желчным пузырем. Возможно, у части больных таким образом удастся избежать холецистэктомии путем назначения адекватной спазмолитической терапии.

Устранение спазма СО и нормализация оттока желчи являются важными факторами для предотвращения застоя желчи не только во внепеченочных, но и во внутриспеченочных желчных протоках, а это, в свою очередь, служит профилактикой развития желчнокаменной болезни, холангита, заболеваний печени и билиарного панкреатита.

Прифиния бромид (Риабал) является эффективным и безопасным антихолинергическим спазмолитиком при лечении пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и СО.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, К.Ю. Кицай, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Хронічний біліарний панкреатит: етіологічні аспекти, патогенетичні механізми

До числа найбільш поширених причин розвитку хронічного панкреатиту (ХП) належать ураження печінки і жовчовивідних шляхів (ЖВШ). Механізм формування біліарного ХП є складним і часто багатфакторним. Ведення таких хворих потребує урахування цих механізмів, наявних коморбідних станів, а реабілітація їх часто буває довготривалою і не завжди ефективною.

Захворюваність органів травлення невідомо зростає у всьому світі, що пов'язано із збільшеним вживанням алкоголю, надмірним споживанням гострої та жирної їжі, курінням, психоемоційними факторами, зниженням соціального рівня населення, супутньою патологією. За останні роки поширеність захворювань органів травлення серед населення України збільшилась на 24,7%, захворюваність — на 8,7%, смертність — на 14,0% [10, 12, 23, 26, 28].

ХП є однією з найпоширеніших, найактуальніших проблем у сучасній гастроентерології через труднощі в ранній діагностиці та низьку ефективність лікування. Рання діагностика захворювання залишається утрудненою, особливо при легких та стертих формах ХП, при яких метаболічні та патоморфологічні порушення в тканині залози компенсовані, клінічні симптоми захворювання стерті або практично не проявляються (В.Т. Івашкін, 1993). ХП — це хронічне прогресуюче захворювання тривалістю понад 6 міс, що характеризується запально-дистрофічними і меншою мірою некротичними змінами в підшлунковій залозі (ПЗ), порушенням прохідності її протоки, повторними загостреннями і поступовим заміщенням паренхіми органа сполучною тканиною з розвитком його екзо- й ендокринної недостатності.

ХП — це поліетіологічне захворювання. Основні етіологічні фактори: алкоголізм, захворювання печінки та ЖВШ, гіперліпідемія, дія хімічних речовин (включаючи ліки), захворювання дванадцятипалої кишки, недостатність білка в їжі, спадкові чинники, гіперпаратиреоїдизм, муковісцидоз, травми ПЗ, алергія.

Значущість проблеми ранньої діагностики і адекватного лікування ХП обумовлена інвалідизацією хворих працездатного віку. Це захворювання збільшує ризик розвитку раку ПЗ. Поряд з порушеннями екскреторної функції ПЗ, що призводить до вираженого дисбалансу процесів травлення, у хворих часто відмічається порушення інкреторної функції, що сприяє розвитку панкреатогенного цукрового діабету [16].

У 30% випадків при рецидивуючому перебігу ХП виникають ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок слизової оболонки гастродуоденальної ділянки, тромбоз в системі ворітної вени, стеноз дванадцятипалої кишки та ін.) [15]. Від ускладнень, пов'язаних з атаками захворювання, помирають 15-20% хворих на ХП, інші — внаслідок вторинних порушень травлення та інфекційних ускладнень. У літературі зустрічаються дані, що 20-річний анамнез захворювання підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів (M.W. Buchler, J.M. Lohr).

ХП є важливою соціально-економічною проблемою. Діагностика ХП залишається складним питанням, оскільки прижиттєве морфологічне дослідження є практично неможливим. При постановці діагнозу приблизно у 50% хворих наявні помилки (можлива гіпо- та гіпердіагностика). Найпоширеніші діагностичні помилки виникають через особливості топографічного розміщення органу, поліморфізм клініки цього захворювання. А найінформативніші дослідження є важкодоступними у повсякденній клінічній практиці.

Захворювання реєструється у 6-8% гастроентерологічних хворих [20]. Особливістю ХП є його схильність до поєднання з іншими патологіями. У 70-90% випадків захворювання

органів травлення поєднуються між собою, а з віком — із захворюваннями інших органів та систем [20].

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. 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 у розвинених — через підвищене вживання алкоголю та тваринних жирів. У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав» — середній вік пацієнтів із таким діагнозом значно знизився із 50 до 39 років, а також на 30% збільшилась кількість жінок із зазначеним захворюванням [23]. Частота виникнення патології постійно зростає, що пов'язано із підвищенням споживанням алкоголю і покращенням методів діагностики, в тому числі і захворювань гепатобіліарної системи.

Хворі на ХП становлять близько 25% від всіх пацієнтів, що звертаються за допомогою в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в гастроентерологічних стаціонарах ці хворі займають 9-12% від загальної кількості ліжок (Н.Б. Губергріц, 2001).

До числа найпоширеніших причин розвитку ХП належать ураження печінки і ЖВШ. За різними даними світової наукової літератури, в 35-60% випадків патологія ЖВШ визнана фактором, що призводить до виникнення ХП [2, 12, 22]. Показники поширеності захворювань ЖВШ коливаються від 26,6 до 45,5 випадків на 100 тис. населення. Близько третини населення усієї планети страждає на біліарну патологію. Патологія біліарної системи характеризується широкою 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 невідомий ріст захворювань гепатопанкреатодуоденальної зони.

Холестероз жовчного міхура (ЖМ) вперше описав у 1857 році R. Virchow, який виявив у стінці ЖМ жирові відкладення зернистого характеру. Довгий час ця патологія була малознайомою практикуючим лікарям і вважалася рідкісним і складним у діагностиці захворюванням. При холестерозі ЖМ була встановлена природа ліпідів. W. Boyd дослідив біохімію ліпідів стінки ЖМ і довів, що це ефіри холестерину (ХС). На сьогоднішній день існують суперечливі думки з приводу етіологічних чинників, однак більшість авторів вважають холестероз ЖМ місцевим проявом порушень холестеринного обміну [24].

Описані також позаміхурові варіанти локалізації холестерозу: у міхуровій протоці, холедоху, вірсунговій протоці, що призводить до виникнення ХП з екзокринною недостатністю ПЗ.

Гістологічна картина холестерозу ЖМ характеризується відкладанням ефірів ХС переважно в слизовій оболонці в так званих пінистих чи ксантомних клітинах. Вважається, що для виникнення холестерозу ЖМ провокуючими факторами є не тільки підвищення літогенних властивостей жовчі. Запальні процеси, підвищення процесів перекисного окиснення епітелію слизової оболонки призводять до порушень процесів

всмоктування компонентів жовчі, у тому числі білків, що прискорює нуклеацію і утворення жовчних каменів.

Клініка холестерозу ЖМ поліморфна і залежить від вираженості холестерозу, його локалізації, функціонального стану ЖМ. Виражені клінічні прояви характерні при ураженні шийки ЖМ, що порушує евакуацію жовчі з порожнини ЖМ і може викликати біль [24].

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням обміну холестерину і/чи білірубину в поєднанні з іншими чинниками, що призводять до утворення каменів у ЖМ та є однією з найчастіших причин виникнення хронічного біліарного панкреатиту (ХБП). Захворюваність на ЖКХ з кожним десятиріччям збільшується у 2 рази. Також статистичні дані свідчать про омолодження цієї патології. В Україні поширеність ЖКХ становить 5-12%, тоді як у країнах Північної Америки та Європи, де населення вживає переважно їжу, багату на ХС, — 30% [17, 19].

Деякі автори наводять суперечливі дані про дещо нижчий відсоток захворюваності на цю патологію у країнах Північної Америки та Європи порівняно з Україною, що пов'язано з раннім проведенням оперативних втручань та широким застосуванням літотичної терапії [15, 16].

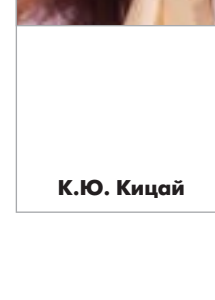
На думку В.Х. Василенко, «ЖКХ — це плата за довге і ситне життя» [4]. Фактори ризику об'єднують поняття «чотириох ф»: 1) female over forty (жінки, старші 40), 2) fat (схильність до ожиріння), 3) flatulence (метеоризм), 4) fertile (спроможні до народження). Жінки хворіють на ЖКХ у 2 рази частіше, ніж чоловіки, проте у осіб обох статей захворювання зустрічається частіше з віком, досягаючи максимуму до 60 років (А.А. Ільченко, 2004). Частота захворюваності у жінок зумовлена гормональними впливами на обмін ХС. Естрогени пригнічують синтез жовчних кислот, збільшуючи при цьому концентрацію ХС в жовчі. Також часто у жінок під час вагітності спостерігається підвищений вміст ХС в жовчі, що є наслідком гормональних змін [19]. Встановлено, що введення прогестерону викликає секретиноподібний ефект, тобто призводить до підвищеної секреції панкреатичного соку з підвищеним вмістом у ньому бікарбонатів, зменшеним вмістом ХС в крові, зростанням холато-холестеринного коефіцієнта, збільшення об'єму ЖМ (за даними УЗД). Введення прогестерону призводить до виникнення панкреозимін-холецистокинінового ефекту, що веде до підвищення літогенності жовчі (В.П. Демченко, 1995). Почали вивчати і зробили значний внесок у вивчення цієї етіологічної форми ХП С. Bernard та Е. Оріє (1901).

Вперше жовчні камені людини були описані ще у XIV столітті. Розрізняють такі типи каменів: холестеринові (містять холестерин), пігментні (містять білірубін і його полімери), вапняні (складаються з вуглекислого вапна) і змішані.

Холестеринові камені округлої чи овальної форми, білого або жовтого кольору, гладкі, на розрізі мають променисту будову. Пігментні камені містять білірубін і глину, вони завжди є множинними, дрібні, чорного кольору. Змішані камені є різними за кольором, формою і величиною. У 80-90% хворих на ЖКХ із країн Європи та Північної Америки утворюються холестеринові камені, а у пацієнтів із країн Азії та Африки переважають пігментні камені.



Л.С. Бабінець



К.Ю. Кицай

Ще у 1901 р. відомий вчений Е. Оріє пояснив механізм розвитку цієї патології — виникнення біліарно-панкреатичного рефлюксу при обтурації сфінктера Одді (СО) конкрементом (теорія спільної протоки) [2, 22]. Ця теорія пояснюється анатомічними особливостями місць впадіння у дванадцятипалу кишку загальної жовчної та панкреатичної проток.

Як відомо, тиск у загальній жовчній протоці (250 мм вод. ст.) нижчий, ніж у вірсунговій (300-500 мм вод. ст.), що запобігає закиду жовчі у протоку ПЗ [2]. Слизова оболонка протоків резистентна до суміші жовчі та панкреатичних ферментів при нормальному тиску в протоковій системі. Її резистентність порушується при гіпертензії.

Останнім часом з'явилися дані, що для розвитку ХП необхідні патологічні зміни самої жовчі, яку називають «агресивною» (В.А. Тарасов і співавт., 1987) або «токсичною» (М.І. Кузін і співавт., 1985). Проникнення в панкреатичні протоки саме такої жовчі і спричиняє виникнення ХП біліарного генезу. Хоча на сьогоднішній день механізми, що викликають активацію ферментів у клітинах ацинусів, остаточно невідомі. Є твердження, що при холелітіазі жовч містить велику кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів, що надає їй тих особливо агресивних властивостей при рефлюксі у панкреатичні протоки. Тривала інкубація жовчі у суміші з панкреатичним секретом чи культурою бактерій змінює її склад. При взаємодії жовчі і панкреатичного секрету відбувається звільнення раніше зв'язаних жовчних кислот, лізолецитину, які пошкоджують захисний бар'єр проток ПЗ [2, 15, 22].

При подразненні дрібними конкрементами великого дуоденального сосочка (ВДС) розвивається запальний процес у ньому (папіліт), а згодом формується стеноз.

При проходженні конкременту у дванадцятипалу кишку запальний процес у ПЗ стихає, а при його затримці наростає гіпертензія, утруднюється відтік панкреатичного секрету і, відповідно, виникають холедох- та дуоденопанкреатичний рефлюкси. Клінічно це все проявляється виникненням і наростанням болювого синдрому [27].

Виникнення болю при ХБП пояснюється двома основними механізмами. Підвищений тиск у великих протоках ПЗ призводить до обструкції та запалення проток, що супроводжується злушенням протокового епітелію і агресивний панкреатичний секрет контактує з оголеними нервовими закінченнями. Іншою причиною виникнення болю є механічна компресія головкою ПЗ жовчного протоку з виникненням жовтяниці. Також головка ПЗ може здавлювати дванадцятипалу кишку з виникненням болю в епігастрії, який не пов'язаний з прийомом їжі. При підвищеній ацидифікації дванадцятипалої кишки виникає дискінетичний біль.

Ще у 1884 р. було проведено операцію з видалення конкременту, що знаходився в отворі НДС. Це явище описали двоє вчених, за іменем яких його названо первинним стенозуючим папілітом, або хворобою Дель-Вале-Донована, і визнано причиною механічного жовтяниці за відсутності каменів у ЖМ.

Вторинний стеноз ВДС виникає після його травматизації при проходженні дрібних конкрементів або внаслідок патологічних змін з боку дванадцятипалої кишки чи слизової холедоха. Патологія ВДС поділяється на функціональну та органічну (папіліт, аденома, стан після папілосфінктеротомії, парафатеральний диветрикулярний звуження холангії та ін.).

Не завжди холедохолітіаз призводить до розвитку ХБП. Найчастіше це ампулярний літіаз та конкременти ВДС. В більшості випадків камені в ампулі ВДС мають жовчне походження, але є дані про панкреатогенний літіаз з виникненням панкреатиту і жовтяниці. Наявність у ЖМ конкрементів діаметром до 5 мм збільшує ризик виникнення ХП у 4 рази [1].

ЖКХ часто поєднується з іншими захворюваннями. Багато дослідників та науковців стверджують, що ЖКХ не є самостійною нозологічною одиницею, а завжди поєднується із хронічним холециститом (ХХ), який вважають початковою (фізико-хімічною) стадією [13]. ХХ — хронічне запальне захворювання стінки ЖМ, що супроводжується порушенням його моторної функції і всмоктувальної здатності, зміною структури і властивостей жовчі (дисхолія) з частим залученням до процесу жовчних судин (ангіохоліт) і проток (холангіт).

Важливою ознакою розвитку ЖКХ на ранніх стадіях є виявлення біліарного сладжу (БС) в жовчному міхурі. БС є початковою стадією утворення конкрементів, виникає внаслідок порушення біохімічного складу жовчі, що призводить до приципітації її основних компонентів [14]. БС — осад, випадає на дно ЖМ солей кальцію і натрію, жовчних кислот, пігментів, ХС, білірубину, слизу. БС діагностують у 80% пацієнтів протягом доби після гострої панкреатичної атаки і у 30-75% осіб з ідіопатичним панкреатитом. Враховуючи тісний зв'язок між БС та розвитком гострого панкреатиту, вважають, що діагноз ідіопатичного панкреатиту може бути встановленим тільки після виключення мікролітіазу у пацієнта.

У нормі жовч — це жовта або коричнева в'язка рідина, основними компонентами якої є жовчні кислоти, жовчні пігменти, ХС, вода і фосфоліпіди. ХС в перекладі з давньогрецької мови — «тверда частина жовчі». Жовчні кислоти і лецитин підтримують ХС у рідкому стані, тобто запобігають його кристалізації [18].

Виникненню БС сприяють: перенасичення жовчі ХС, порушення співвідношення у ній компонентів, наявність пронуکلєарів (глікопротеїни слизу, імуноглобуліни, іонізований кальцій, білірубін, фосфоліпіди) та антинуклеарів (аполіпропротеїни А1 і А2, жовчні кислоти, лецитин, ацетилсаліцилова кислота). Пронуکلєари викликають кристалізацію ХС та преципітацію погано розчинних компонентів жовчі.

На УЗД БС має вигляд хмарки з множинними ехопозитивними часточками без акустичної тіні в просвіті ЖМ. Коли включення великих розмірів і не дають акустичної тіні, УЗД може бути неінформативним. Найдостовірнішим методом виявлення БС є мікроскопія жовчі, що зібрана при гастроудоденальному зондуванні.

Розрізняють 3 типи БС: мікролітіаз (дрібні гіперехогенні включення без акустичної тіні), згустки замазкоподібної жовчі і поєднання обох цих видів [14]. БС може зникати самостійно, а може бути субстратом для подальшого формування конкрементів. Сладж, що містить мікроліти, може вільно проходити по всій протоковій системі, подразнюючи слизову оболонку жовчних шляхів, при цьому викликаючи біль. За новими даними, причиною нез'ясованих болей у правому підребер'ї у 83% пацієнтів може бути БС.

Одним із найчастіших ускладнень є виникнення ХБП. БС виявляють у 50% хворих на ХП. У 90% випадків при сладжі спостерігається гіпотонус СО, відбувається рефлюкс жовчі в вірсунгову протоку. За даними японських дослідників, БС є маркером раннього раку ЖМ. Тому рекомендують ендоскопічну катетеризацію з цитологічним дослідженням БС на наявність атипових клітин.

Рання діагностика БС та відповідне раціональне лікування має важливе клінічне значення через велику вірогідність подальшого розвитку різноманітних ускладнень біліарнопанкреатичної зони.

Захворювання гастроудоденальної системи часто супроводжують ЖКХ і сприяють рецидивам ХБП. Частота ЖКХ та супутніх ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної ділянки становить близько 25-27% [20]. При цьому підвищується кислотність шлункового соку, обумовлена гіпергастринемією, що є надмірною стимуляцією для ПЗ і при додатковому утрудненні відтоку її секрету призводить до внутрішньопротокової гіпертензії і загострення патологічного процесу.

Серед біліарної патології, що призводить до виникнення ХП, виділяють також дискінезії ЖВШ, які проявляються порушенням моторно-евакуаторної функції ЖМ та жовчних шляхів. Дискінезії можуть бути як самостійним захворюванням, так і супроводжувати ЖКХ, холецистит. Частка дискінезій у системі захворювань жовчовидільної системи складає 12-25% [4].

Серед факторів розвитку зазначеної патології виділяють: аліментарні причини (харчова алергія, нерегулярне харчування, вживання низькокалорійної їжі, смаженої, жирної в поєднанні з малорухомим способом життя), порушення нервової регуляції роботи ЖМ, зміни рівня гормонів ШКТ і ендокринних залоз (клімакс, недостатність надниркових залоз, одиночні кісти і полікістоз яєчників, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, ожиріння, цукровий діабет), при виразковій хворобі, гастриті, дуоденіті, захворюваннях хребта. Запальний процес у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки призводить до порушення секреції гормону холецистокініну-панкреозиміну (ХК-ПЗ), який відіграє головну роль у регуляції моторики.

Дискінезії поділяють на гіпокінетичні (атонічні) — при переважанні тонусу парасимпатичної нервової системи та гіперкінетичні (спастичні) — при переважанні тонусу симпатичної нервової системи. При першому типі виявляють збільшення ЖМ, сповільнення його скоротливої функції, застій жовчі. При другому типі спостерігаються протилежні зміни: пришвидшене скорочення ЖМ, зменшення кількості жовчі у ньому, виділення жовчі невеликими порціями.

При обох типах дискінезій у результаті неузгодженої роботи ЖМ і сфінктерів жовчних проток порушується надходження жовчі в просвіт дванадцятипалої кишки, що призводить до виникнення ХБП та інших розладів травлення.

За статистикою жінки здебільшого хворіють в 10 разів частіше, ніж чоловіки. Часто хворіють вагітні, оскільки у них знижується тонус матки, кишечника, жовчних шляхів.

У разі тривалого перебігу поступово розвивається ушкодження рецепторного апарату нервових клітин, відбуваються морфологічні зміни слизової оболонки ЖМ з розвитком його запалення. Тому дискінезії розглядають як передstadію холециститу.

Тривала гіпомоторна дискінезія ЖМ і спазм СО призводять до застою жовчі, порушення її колоїдної стабільності, розвитку запального процесу з утворенням каменів.

Також причиною розвитку ХБП можуть бути анатомічні особливості жовчних і панкреатичних протоків, місця їх з'єднань, їх довжини і діаметри. За статистикою у пацієнтів з довгим і широким холедохом, діаметром дистального відділу панкреатичного протоку більше 2,5 мм в декілька разів підвищується ризик виникнення ХП [16].

Морфологічно ХБП характеризується дегенеративними ураженнями паренхіми залози, рівномірним розширенням чи стенозом головної панкреатичної протоки на певній ділянці.

При біліарному ХП частіше розвивається ліпідно-жирова дистрофія ацинарних клітин ПЗ, що зберігають здатність до синтезу ферментів, але можливий і застій секрету з кістозним розширенням центронарних протоків. З часом прогресує атрофія ацинарних клітин з наступним апоптозом і протоковою метаплазією, замісним склерозом і ліпоматозом з незначним перидуктальним

склерозом крупних вивідних протоків. Зменшується кількість островців, що є ознакою ендокринної недостатності. При цьому розміри островців і їх ядер збільшуються, що є компенсаторною гіпертрофією [15].

Протікання ЖКХ в багатьох випадках супроводжується супутніми захворюваннями органів травлення, а саме гепатопанкреатобіліарної зони. Протягом останніх років ЖКХ має тенденцію до зростання як у країнах Європи, так і в Україні. Відповідно збільшується і кількість холецистектомій (ХЕ). Щорічно у світі виконується 2,5 млн ХЕ, тобто за частотою виконання це оперативне втручання поступається тільки апендектомії [3, 8, 9, 12]. Хоча ХЕ є основним етіопатогенетичним методом лікування, але далеко не завжди вирішує проблему і навіть може спровокувати загострення чи прогресування супутньої патології. Серед органів гепатопанкреатодуоденальної зони видалення ЖМ найчастіше відображається на функціонуванні ПЗ. ХП розвивається більше ніж у половини пацієнтів, які перенесли оперативне втручання з приводу ЖКХ [7].

За даними В.А. Зоріної та інших авторів, при дослідженні хворих після ХЕ у 85% відмічено підвищений вміст в крові α 1-анти трипсину, причому в 34,7% випадків показники переважають норму більше ніж у 2 рази. Своєчасна і технічно грамотно виконана операція, особливо на початкових стадіях ЖКХ, не відображається на функціональному стані ПЗ. При повному відновленні проходності жовчних і панкреатичних шляхів знижується ступінь вираженості патологічних процесів у ПЗ, настає регенерація панкреатоцитів і підвищується їх активність. Репаративні процеси починаються зі стромі і характеризуються зворотним розвитком сполучної тканини, переходять на паренхіму, що сприяє відновленню функціональної активності залози. Швидкість відновлення після операції залежить від варіанту ХЕ (традиційна, лапароскопічна, ХЕ через міні-доступ) [3, 5]. Але при тривалому процесі повне відновлення не настає.

Приблизно третину хворих, які перенесли ХЕ, продовжують турбувати абдомінальні болі та диспепсичні розлади. Їх наявність пов'язана із двома основними чинниками: як порушенням обміну холестерину (етіологічний чинник ЖКХ), так і тим, що жовчовиділення проходить у нових анатомо-фізіологічних умовах (за відсутності ЖМ) [11].

Випадіння фізіологічної ролі ЖМ, а саме концентрації жовчі у міжтравний період і викид її у дванадцятипалу кишку під час їжі, супроводжується порушенням пасажу жовчі у кишку та розладами травлення [6]. При зміні хімічного складу жовчі та її хаотичному надходженні порушується перетравлення і всмоктування жирів та інших речовин ліпідної природи, що веде до зменшення бактеричності дуоденального вмісту, мікробного обсіменіння дванадцятипалої кишки, ослаблення росту і функціонування нормальної кишкової мікрофлори, розладів печінково-кишкової циркуляції і зниження загального пулу жовчних кислот. Під впливом мікрофлори жовчні кислоти підігрівають передчасній декон'югації, що призводить до ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, виникнення дуоденіту, ентериту, коліту, холагенної діареї [5].

Часто після ХЕ спостерігається порушення ферментотворчальної функції ПЗ, що призводить до загострення панкреатиту. Частота виявлення ХП після перенесеної ХЕ становить 15-90% [8].

Всі патологічні прояви, що виникають після проведення ХЕ, об'єднані під однією назвою — постхолецистотомічний синдром (ПХЕС). До ПХЕС належать компенсаторна дилатація загальної жовчної протоки зі зниженою скоротливою функцією, дисфункція і спазм СО, хронічна дуоденальна непрохідність, вторинна панкреатична недостатність, холагенна діарея [7, 18]. СО є фіброзно-м'язовим футляром, що містить кінцеві частини спільної жовчної та панкреатичної проток і спільний канал, що проходить через стінку дванадцятипалої кишки.

СО виконує важливі функції, а саме — виділення жовчі і панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку під час травлення

і запобігання зворотному надходженню дуоденального вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоки.

ХК-ПЗ — це гормон, що виробляється слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки і сприяє скороченню ЖМ та розслабленню СО при надходженні їжі у кишку. Поза травленням відбуваються протилежні зміни — розслаблення ЖМ та підвищення тонуСО.

Слизовою оболонкою ЖМ виробляється антагоніст ХК-ПЗ — антихолецистокінін, який розслаблює ЖМ і підвищує тонус СО у період спокою. При видаленні ЖМ дія антихолецистокініну припиняється, і, відповідно, формується дисфункція СО, у більшості випадків з переважанням його спазму [21]. Дисфункція СО виявляється у 30% хворих на ХП [6]. Дисфункція СО може бути первинною і вторинною. Первинна пов'язана зі зменшенням м'язової маси ЖМ і зниженням чутливості рецепторного апарату до нейрогуморальної стимуляції. Вторинна спостерігається при структурних змінах (стенози протоків і сфінктерів), хронічних запальних процесах позапечінкової біліарної системи, гормональних розладах, вагітності, гепатитах, цирозах, лікуванні соматостатином, цукровому діабеті.

Розрізняють 2 типи порушення тонусу СО: гіпо- і гіпертонус. При першому типі відбувається рефлюкс дуоденального вмісту в загальну жовчну і панкреатичну протоки з розвитком запального процесу у ПЗ та жовчних шляхах. При другому типі утруднюється вихід жовчі і панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку, підвищується тиск в загальній жовчній і панкреатичній протоках і відповідно наростає больовий синдром.

Також ДСО поділяють на біліарну (дисфункція сфінктера холедоха) та панкреатичну (дисфункція сфінктера панкреатичної протоки), що є важливим для диференційної діагностики патологічного процесу [11].

Дуоденостаз і дуоденальна гіпертензія мають важоме значення у розвитку дисфункції СО, що проявляється дуодено-біліарнопанкреатичними рефлюксами. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки виробляє ентерокіназу, яка активує ферменти ПЗ. Активовані трипсин викликає коагуляційний некроз паренхіми з лейкоцитарною інфільтрацією, фосфоліпази А і В пошкоджують фосфоліпідний шар мембран панкреатоцитів, еластаза уражає еластичну оболонку судин, викликаючи геморагії, калікреїн підвищує проникність судинної стінки, що призводить до просочування рідини, тобто до набряку залози [7]. Фосфоліпаза А2 і ліпаза — два ключових ферменти в патогенезі як гострого, так і ХП (H.G. Beger, 1990). Встановлено, що фосфоліпаза А2 є першим фактором, який пошкоджує клітинні мембрани. Також дуоденальна гіпертензія потенціює стаз в ЖМ та протоках ПЗ [16].

Розвитку ХБП сприяють також хронічні захворювання печінки (гепатити, цирози, стеатози). При ураженні печінки вірусами гепатиту В і С доведена можливість їх реплікації у паренхімі ПЗ (ацинарних, протокових, ендокринних клітинах) та ініціації аутоімунних процесів, направлених на β -клітини ПЗ, що супроводжується зниженням секреції інсуліну у хворих з цукровим діабетом 2 типу [27].

Часто такі захворювання, як глистні інвазії, кісти ПЗ, поліпи ЖМ порушують відтік жовчі, сприяючи застійним процесам, що призводить до порушення колоїдної структури жовчі. У літературі описані різні види гельмінтозів (аскаридоз, опісторхоз, анкілостомоз, ехінококоз, стронгілоїдоз), що мають механічний, токсичний, рефлекторний, алергічний вплив як на панкреатобіліарну систему, так і на організм в цілому. Паразитарний панкреатит деякі вчені виділяють як окрему форму захворювання.

Одним з найпоширеніших гельмінтозів, що призводить до ураження ПЗ, є аскаридоз. Аскариди заповзають в головку та додаткові протоки ПЗ, що викликає порушення відтоку панкреатичного секрету, гіпертензію в протоковій системі і розвиток

Продовження на стор. 46.

Хронічний біліарний панкреатит: етіологічні аспекти, патогенетичні механізми

3y

Тематичний номер • Вересень 2015 р.

C. Catassi, L. Elli, B. Bonaz и др.

Диагностика непереносимости глютена без целиакии: критерии экспертов Салерно

Актуальность проблемы

Непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ) — синдром, который характеризуется кишечными и внекишечными расстройствами, связанными с употреблением в пищу продуктов, содержащих пшеничный белок глютен, при отсутствии типичной целиакии или аллергии на пшеницу. Сам термин «НГБЦ» остается предметом дискуссий. Хотя триггером НГБЦ являются глютеносодержащие злаковые продукты, конкретный причинный фактор (белок) еще не идентифицирован. Это не обязательно глютен, возможно симптомы вызывают другие белковые компоненты круп, например ингибиторы амилазы и трипсина. В ближайшем будущем возможно изменение термина на «непереносимость пшеницы без целиакии», хотя не исключена роль других злаков, например ячменя и ржи. Распространенность НГБЦ изучена не достаточно. Непрямые данные свидетельствуют о том, что НГБЦ встречается чаще, чем целиакия, которая поражает около 1% населения. Лечение НГБЦ, как и целиакии, является безглютеновая диета, хотя в отличие от целиакии неизвестно, насколько длительное и строгое исключение глютеносодержащих продуктов необходимо. Поскольку НГБЦ может быть транзиторным (временным) состоянием, у таких пациентов необходимо повторно исследовать толерантность к глютену.

Клинические проявления НГБЦ могут быть разнообразными и мультисистемными (табл. 1). Латентный период между употреблением глютеносодержащих продуктов и появлением симптомов, как правило, короткий — от нескольких часов до дней. Часто НГБЦ проявляется симптомами, которые врачи трактуют как «синдром раздраженной кишки» (СРК): вздутие, абдоминальная боль, нарушения моторики кишечника. Недавние исследования показали, что многие пациенты с диагнозом СРК на самом деле не переносят определенные компоненты пищи: глютен, лактозу, молочные белки, ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы (FODMAP). Вместе с тем пациенты

с НГБЦ часто жалуются на симптомы, не связанные с желудочно-кишечным трактом, такие как головная боль и/или затуманенность сознания, что нельзя объяснить пищевой непереносимостью.

В последние годы некоторые исследователи изучали связь между употреблением глютеносодержащих продуктов и развитием неврологических и психических расстройств, таких как атаксия, периферическая нейропатия, шизофрения, аутизм, депрессия и тревога. Одно из гипотетических объяснений связи кишечника с мозгом (так называемой оси мозг-кишечник) предполагает наличие повышенной проницаемости кишечной стенки, также известной как «синдром протекающей кишки». Это позволяет глютеиновым пептидам (или другим белкам пшеничных круп) проникать через кишечный барьер в кровоток, а затем через гемато-энцефалический барьер в мозг, вызывая там воспаление нервной ткани или нарушая работу эндогенной опиатной системы и нейротрансмиссии. Компоненты пищи также могут влиять на работу мозга по оси микробиота-мозг-кишечник, в которой блуждающий нерв является ключевым элементом. Тем не менее это лишь гипотезы, исследователи еще очень далеки от доказательства причинно-следственных связей между НГБЦ и определенными нейропсихическими расстройствами.

Пока НГБЦ является диагнозом исключения, но существует потребность в стандартизации процедуры диагностики. В идеале диагноз должен быть подтвержден до начала лечения, однако часто в нем нет уверенности. На практике диагноз НГБЦ подтверждается после успешной пробной диетотерапии.

6-7 октября 2014 года в г. Салерно (Италия) состоялась 3-я международная встреча экспертов по глютензависимой патологии для выработки консенсуса по диагностике НГБЦ. Было решено, что при отсутствии чувствительных и специфичных биомаркеров наиболее обоснованным диагностическим подходом является тщательное стандартизированное наблюдение пациента на фоне исключения

и последующего введения глютена в рацион питания. В этом обзоре приведены экспертные рекомендации по диагностике НГБЦ.

Диагностический протокол

НГБЦ следует заподозрить у пациентов с персистирующими кишечными и/или внекишечными симптомами при нормальных результатах серологических тестов на целиакию и аллергии на пшеницу на фоне обычного питания, особенно при наличии жалоб на ухудшение состояния после употребления продуктов, богатых глютеином. Протокол подтверждения диагноза НГБЦ преследует две цели: 1) оценить клинический ответ на безглютеновую диету; 2) оценить эффект возвращения глютена в рацион питания после периода соблюдения безглютеновой диеты. Следует отметить, что полное диагностическое обследование, представленное в шагах 1 и 2 (см. ниже), можно применять только у больных на обычном питании (содержащем глютен). К сожалению, многие пациенты, которые впервые обращаются в специализированные клиники для верификации диагноза, уже практикуют безглютеновую диету. У этих больных можно применить сокращенную диагностическую процедуру — только шаг 2.

На шагах 1 и 2 клиническая картина оценивается по модифицированной

версии шкалы гастроинтестинальных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), в которую добавлены внекишечные проявления НГБЦ. Анкета также содержит поле «другие», в котором пациент может указать специфические симптомы, не представленные в основном перечне. Больному предлагается выделить от одного до трех основных симптомов и оценить их выраженность по числовой рейтинговой шкале от 1 до 10 (табл. 2, рис. 1).

2.1. Шаг 1: оценка ответа на безглютеновую диету (пациент на обычном питании)

При подозрении на глютензависимую патологию следует выполнить весь необходимый объем клинического и лабораторного обследования для исключения целиакии и аллергии на пшеницу на фоне обычного питания.

Для оценки ответа на безглютеновую диету рекомендуются следующие шаги.

1. До начала пробной диетотерапии пациент должен питаться без ограничений глютена как минимум 6 недель. На последних двух неделях и непосредственно перед назначением безглютеновой диеты (трижды) пациент заполняет диагностический опросник (табл. 2) для оценки исходной структуры и выраженности симптомов.

Продолжение на стр. 48.



Рис. 1. Числовая рейтинговая шкала для оценки тяжести симптомов

Таблица 1. Клинические проявления непереносимости глютена без целиакии		
Частота	Симптомы со стороны пищеварительного тракта	Другие симптомы
Очень часто	Вздутие Боль в животе	Недомогание Утомляемость
Часто	Диарея Боль в эпигастрии Тошнота Аэрофагия Гастроэзофагеальный рефлюкс Афтозный стоматит Нерегулярный стул Запор	Головная боль Тревога Затуманенность сознания Оцепенение Артралгии/миалгии Кожная сыпь/дерматит
Неопределенно	Кровь в кале Анальные трещины	Потеря массы тела Анемия Нарушения равновесия Депрессия Ринит/астма Увеличение массы тела Интерстициальный цистит Вросшие волосы Олиго- или полименорея Нарушения чувствительности Расстройства сна Галлюцинации Лабильность настроения Аутизм Шизофрения

Таблица 2. Анкета для самооценки симптомов НГБЦ пациентами							
Симптомы со стороны пищеварительного тракта	Исходно	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6
Боль или дискомфорт в животе							
Изжога							
Кислая отрыжка							
Вздутие							
Тошнота и рвота							
Урчание в животе							
Распирание в животе							
Отрыжка							
Повышенное газообразование							
Уменьшение частоты стула							
Увеличение частоты стула							
Жидкий стул							
Твердый стул							
Внезапные позывы на дефекацию							
Ощущение неполного освобождения кишечника							
Симптомы, не связанные с пищеварительным трактом							
Дерматит							
Головная боль							
Затуманенность сознания							
Усталость							
Онемение конечностей							
Артралгии/миалгии							
Обморочные состояния							
Поражения слизистых оболочек рта/языка							
Другие симптомы (укажите какие)							

Диагностика непереносимости глютена без целиакии: критерии экспертов Салерно

Продолжение. Начало на стр. 47.

2. Назначается безглютеновая диета с подробными разъяснениями (желательно с участием диетолога).

3. В течение 6 следующих недель проводится мониторинг соблюдения пациентом диеты. Хотя уменьшение симптомов ожидается вскоре после начала диетотерапии, длительное наблюдение необходимо для подтверждения причинной связи симптомов с глютенем, особенно это касается непостоянных симптомов (например, головной боли).

4. В конце каждой недели (с первой по шестую) пациент заполняет диагностический опросник (табл. 2), выделяя от одного до трех основных симптомов. Ответ на диетотерапию определяется по тем симптомам, которые больной оценил в ≥ 3 по числовой рейтинговой шкале. Ответ по каждому из симптомов оценивается отдельно как уменьшение выраженности симптома на $\geq 30\%$ относительно исходной оценки. Общим критерием ответа пациента на диетотерапию является $>30\%$ редукция одного-трех основных симптомов или хотя бы одного симптома без ухудшения остальных в течение как минимум половины времени наблюдения, то есть по результатам трех из шести заполнений опросника больным на безглютеновой диете. Диагноз НГБЦ исключается, если пациент не сообщает об улучшении самочувствия после шести недель безглютеновой диеты. Таких больных необходимо дообследовать на предмет других возможных причин СРК-подобных симптомов, таких как непереносимость FODMAP или синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

2.2. Шаг 2: глютенная нагрузка (пациент на безглютеновой диете)

Шаг 2 необходим для подтверждения диагноза НГБЦ у больных, которые ответили на диетотерапию. Глютенная проба в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном режиме имеет высокий уровень доказательности в диагностике НГБЦ. Перед пробой пациент должен как минимум в течение 4 недель при поддержке диетолога строго соблюдать безглютеновую диету, как при лечении целиакии. Не допускается

употребление «загрязненных» глютенем продуктов и даже следов глютена в пище.

В зависимости от места оказания помощи существует два варианта проведения нагрузочного теста: для клинической практики достаточно одностороннего ослепления (пациент не знает, когда вводится глютен или плацебо в его рацион), а для исследовательских целей применяется двойной слепой метод (о проведении теста не знают ни пациент, ни исследователь). На фоне значительного облегчения симптомов, достигнутого безглютеновой диетой, слепые пробы следует проводить с осторожностью. Например, может потребоваться повторить нагрузочный тест, чтобы компенсировать выраженный эффект ноцебо, который часто наблюдается у таких пациентов.

Рекомендуемая нагрузочная доза глютена — 8 г/сут, что приближается к среднесуточному количеству глютена, потребляемого в западных странах (10–15 г), и легко смешивается с пищей. Оптимальный носитель для глютена еще не разработан, желатиновые капсулы для этой цели не подходят. Например, это могут быть мюсли, хлеб или кекс, возможно разные носители для детей и взрослых. Пищевой носитель должен содержать кулинарно обработанный, гомогенно распределенный глютен и анализироваться на содержание провоспалительных факторов — ингибиторов трипсина/амилазы (ИТА). Содержание ИТА в продукте должно быть как минимум 0,3 г на 8 г глютена. Важное условие — отсутствие в составе продукта веществ класса FODMAP.

Плацебо-носитель должен быть полностью безглютеновым. Препараты глютена и плацебо должны быть неразличимы внешне, по консистенции и на вкус, иметь сопоставимый состав по волокнам, углеводам, жирам и по возможности — белкам.

Нагрузочная проба включает одну неделю употребления тестового продукта, затем одну неделю отмывочного периода на строгой безглютеновой диете и еще одну нагрузочную неделю (с плацебо). Нагрузочный период можно продлевать у пациентов с непостоянными симптомами, такими как головная боль,

неврологические и поведенческие расстройства. Ежедневно в течение первой нагрузочной недели (или <7 дней, если выраженные симптомы препятствуют завершению теста), отмывочного периода и второй нагрузочной недели больной заполняет анкету самооценки симптомов (табл. 2). Кроме того, во время теста пациент выделяет и оценивает выраженность по числовой шкале от одного до трех симптомов, которые он считает основными. Разница в 30% между тяжестью симптомов на фоне приема глютена и плацебо является пороговой для оценки результата теста как положительного. Однако порог в 30% пока является произвольным, требуется его научная валидизация. Пациентов с отрицательным результатом нагрузочного теста необходимо дообследовать на предмет других возможных причин СРК-подобных симптомов, таких как непереносимость FODMAP или синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Детальный алгоритм диагностики НГБЦ представлен на рисунке 2.

2.3. Оценка реакции биомаркеров на исключение и повторное введение глютена в рацион

В идеале на фоне безглютеновой диеты и при проведении нагрузочной пробы следует выполнять повторные лабораторные тесты на биомаркеры глютен-зависимой патологии. Наиболее специфические маркеры целиакии — антитела к трансглутаминазе класса IgA и антитела к эндомизию — при НГБЦ никогда не определяются. Но у таких пациентов на фоне обычного питания (глютенсодержащего) примерно на 50% чаще, чем в общей популяции, определяются антигладинарные антитела класса IgG (IgG-AGA). Поэтому их обнаружение может быть ключом к диагнозу НГБЦ, особенно у пациентов с внекишечными жалобами. При исходно повышенном титре IgG-AGA его нормализация у пациентов с НГБЦ после начала диетотерапии наступает быстрее, чем в случае целиакии. Однако до сих пор не ясно, насколько полезным для диагностики может быть мониторинг IgG-AGA при относительно коротких пробных периодах исключения/введения глютена.

Гипотеза о «протекающем кишечнике» как причине нейropsychических расстройств нашла не прямое подтверждение в исследовании с лактулозно-маннитоловым тестом. Эта простая проба оценивает транс- и парацеллюлярную проницаемость кишечной стенки для сахаров. У детей с аутизмом на обычном питании наблюдалась тенденция к более высокой проницаемости для лактулозы и маннитола по сравнению с такой же группой детей на безглютеновой диете. Однако в другом исследовании 4-недельная безглютеновая диета не повлияла на результаты лактулозно-маннитолового теста у детей с расстройствами из спектра аутизма. Отклонений результатов теста также не наблюдалось у взрослых пациентов с типичными кишечными проявлениями НГБЦ. По этим причинам лактулозно-маннитоловый тест не рекомендуется для диагностики НГБЦ. Недавно Hollon и соавт. исследовали проницаемость кишечной стенки на биопсийном материале двенадцатиперстной кишки при инкубации с глиадином или без него.

В качестве показателя проницаемости измеряли трансэпителиальное электрическое сопротивление. После воздействия глиадина в материале от пациентов с НГБЦ и активной целиакией наблюдалось более выраженное повышение проницаемости, чем в материале от больных с ремиссией целиакии. Клиническое значение этих результатов еще предстоит оценить.

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на поиск биомаркеров НГБЦ. По предварительным данным, полученным при исследовании биопсийного материала от пациентов с НГБЦ, в образцах наблюдается повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (Marsh I), а также присутствуют маркеры, ассоциированные с врожденным, но не адаптивным иммунитетом. Недавно в похожем исследовании на материале тонкой кишки от пациентов с НГБЦ после 3-дневной нагрузки глютенем обнаружено повышение уровня мРНК, кодирующих интерферон гамма (IFN- γ). Собранные вместе, эти результаты указывают на активацию иммунитета слизистой оболочки кишки у пациентов с НГБЦ. Поиск точных механизмов индукции иммунного ответа и идентификация надежных биомаркеров являются первоочередными задачами. Поиск в электронной базе данных www.clinicaltrials.gov, выполненный 2 января 2015 г., выявил семь текущих клинических исследований по изучению возможных серологических и гистологических показателей, которые могут найти применение в клинической практике для подтверждения диагноза НГБЦ.

Заключение и перспективы

В настоящее время НГБЦ представляется как вновь открытое клиническое явление, которое отличается от типичной целиакии и о котором еще далеко не все известно. Впервые НГБЦ была описана в начале 1980-х годов, а в последнее десятилетие значительно увеличилось количество пациентов с этим диагнозом и публикаций на эту тему. Однако до сих пор не изучены патофизиологические механизмы этого состояния и не ясно, как вести таких пациентов. Сегодня о НГБЦ известно примерно столько, сколько было известно о целиакии 40 лет назад. Валидных биомаркеров НГБЦ не найдено, а диагностический протокол остается слишком громоздким, чтобы применять его в больших эпидемиологических исследованиях для оценки распространенности данного расстройства. Вместе с тем специфические критерии диагностики НГБЦ крайне необходимы для оптимизации клинической практики, предотвращения самодиагностики и продолжения научного поиска в этой области. Рекомендации, изложенные в этой статье, призваны: а) помочь клиницистам в постановке диагноза НГБЦ; б) сделать возможным сравнение результатов разных исследований (если диагностические критерии будут приняты международным сообществом). Более практичный подход к диагностике НГБЦ возможен только после открытия надежных биомаркеров или других клинических критериев. Поиск биомаркеров позволит проникнуть в патогенез НГБЦ, установить триггерные факторы и в конечном итоге — клиническую значимость этого состояния. Для полного понимания НГБЦ предстоит пройти тот же путь, по которому велись исследования целиакии в последние четыре десятилетия.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**

Nutrients 2015, 7, 4966–4977.

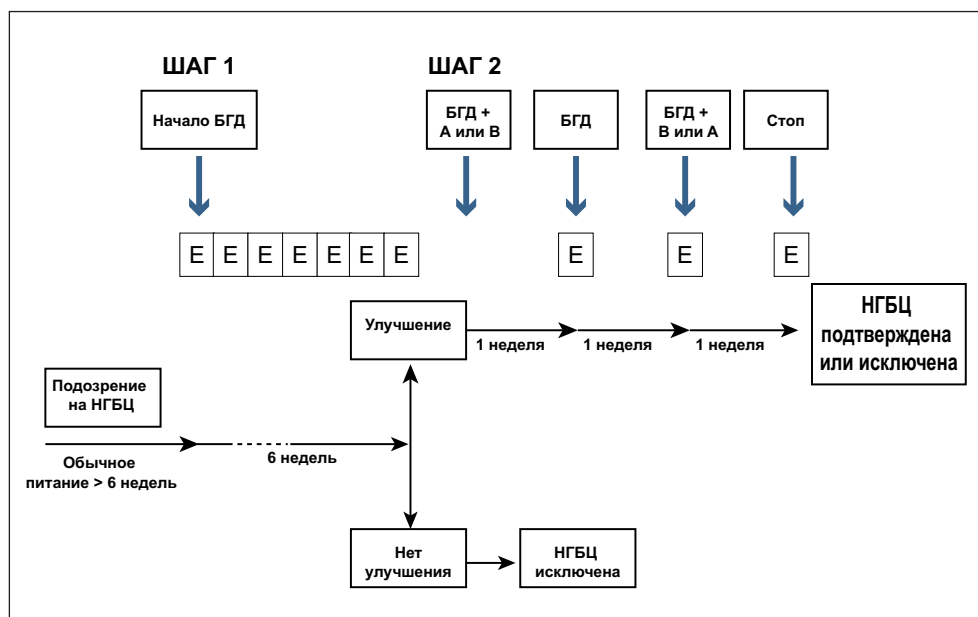


Рис. 2. Алгоритм диагностики НГБЦ

БГД — безглютеновая диета;
А — продукт А (глютен или плацебо);
В — продукт В (плацебо или глютен);
Е — анкетирование (оценка симптомов). Проводится еженедельно на шаге 1 и ежедневно на шаге 2.

Комментарий эксперта



Е.Ю. Губская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного обучения Национального медицинского университета им. А.А.Богomoльца, вице-президент и научный консультант Украинского общества целиакии

— Проблема пищевой непереносимости невероятно актуальна для жителей высокоразвитых стран, особенно для Америки. Поисковики сайтов различных видов пищевой непереносимости отправляют читателей к тысячам источников информации, посвященных именно непереносимости злаков, местам приобретения безглютеновых продуктов питания и продуктов с низким содержанием глютена, спискам рекомендованных мест общественного питания (быстро, кафе, ресторанов и др.), готовым встретить и накормить таких пациентов.

С 2009 года появился новый диагноз непереносимости глютена без целиакии (НГБЦ), о чем я неоднократно докладывала на научно-практических конференциях и упоминала в опубликованных того года статьях. Распространенность НГБЦ значительно превышает распространенность целиакии, с частотой, достигающей 16%.

В 2009 г. также были впервые опубликованы Осло-критерии НГБЦ, в которых помимо клинических особенностей течения и дифференциально-диагностических особенностей НГБЦ и целиакии были представлены рекомендованные диагностические маркеры — лабораторные и гистологические. Важной особенностью НГБЦ было признано наличие в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пограничных цифр лимфоцитарной инфильтрации (20-30) при нормальных показателях (отсутствии повышенного титра) специфических для целиакии серологических биомаркеров — антител к тканевой трансглутаминазе IgA и эндомиозию IgA, но повышенных титрах антител к глиадину IgA и/или IgG. Клинический ответ (улучшение состояния пациентов) после исключения глютена из рациона питания и возврат клиники при очередной провокации глютенном подтверждают диагноз НГБЦ. Такой подход, на мой взгляд, все же является более адаптированным к клинической практике и ведению лиц с подозрением на непереносимость злаков в целом. Тем не менее проведение биопсии — одна из причин отказов пациентов от обследования.

Предлагаемый Салернский диагностический протокол достаточно сложен для выполнения, поскольку требует наблюдения и заполнения форм опросников, часто неудобных как для практических врачей, так и для пациентов. Такой подход более оправдан для исследовательских целей и центров. Особенно это касается процесса провокации с дозированной нагрузкой глютенном, что выполнить в наших условиях, кроме как в исследовательских центрах, не представляется возможным.

Сам по себе диагноз НГБЦ пока в Украине не признан и выставляется единичными врачами-гастроэнтерологами, работающими с проблемой глютензависимых заболеваний. Интересным наблюдением при прочтении Салернских рекомендаций является информация о роли ингибиторов трипсина и амилазы, о которых лишь вскользь упоминается. На самом деле это очень интересное и достаточно новое направление в изучении патогенеза глютензависимой патологии, факторов неаллергического, неиммунологического воспаления, которые активируются у лиц с НГБЦ собственными факторами защиты растений.

Кратко остановлюсь на том, что такое ингибиторы трипсина и амилазы (ИТА) и какова их гипотетическая роль в формировании глютензависимых заболеваний.

«Забудьте о глютене! Целиакия является следствием действия ИТА, количество которых повысилось в пшенице за последние 50 лет в связи с действиями, предпринимавшимися производителями зерновых для борьбы с вредителями растений!», «Целиакия — это неожиданное последствие селекции растений, которое могло сформироваться в связи с применением

генетически модифицированных организмов», — вот некоторые цитаты из публикаций, появившихся в 2010-2012 гг. и, казалось, наконец-то проливавших свет на причины глютензависимой патологии.

Оказывается, растения имеют свои собственные механизмы защиты от вредителей, связанные с выработкой естественных антибиотиков, пестицидов, фитоалексинов (фитохимикатов), антиоксидантов, и в том числе — ингибиторов трипсина (ИТ), которые блокируют расщепление и поглощение растительных белков насекомыми и другими животными. Как известно, именно растения в природе выделяют наиболее токсичные вещества, воздействующие на нервную систему насекомых или даже некоторых травоядных животных, как на орган-мишень. Подобным образом проявляется действие никотина, кофеина, опиоидов — также защитных факторов растений. Интересно, что именно горечи, распознающиеся на вкус и потенциально вызывающие неблагоприятные реакции со стороны организмов млекопитающих и человека, сигнализируют об опасности, потенциальной токсичности большинства фитохимикатов. При этом человек в процессе своей эволюции и эволюции земледелия научился пренебрегать естественными тревожными сигналами, все же употребляя то, что потенциально вредно.

Ингибиторы трипсина — это неоднородная группа защитных факторов растений. Так, например, выделенный из соевых бобов ИТ делает последние совершенно несъедобными до тех пор, пока его не удалить промывкой во время приготовления готового соевого продукта (тофу). Другой вид ИТ — комбинированный ИТА, содержащий ингибиторы расщепления крахмала и белков, — выявлен в зерне пшеницы. Предполагается, что именно он является причиной глютензависимых заболеваний и самой целиакии.

По своей структуре ИТА являются белками, состоящими из приблизительно 120 аминокислот, имеющих по 10 цистеиновых остатков. Некоторые из этих ингибиторов специфичны к трипсину (ИТ), часть — к альфа-амилазе, некоторые — к обоим ферментам (собственно, ИАТ). Сама по себе белковая структура ИТА чужеродна для человеческого организма и является мощным антигеном (или аллергеном). Поэтому высокая аллергенность пшеницы ассоциирована с астмой пекарей, пищевой аллергией на пшеницу и ячмень.

На сегодняшний день уже исследованы и описаны определенные свойства ИТА:

- высокая устойчивость к интестинальным протеолитическим ферментам;
- стимуляция активного воспаления слизистой оболочки кишечника посредством связывания с toll-like-рецепторами (TLR), которые участвуют в распознавании и связывании липополисахаридов бактерий;
- защита зерна от переваривания в кишечнике, вызывая воспаление;
- активация различных звеньев врожденного иммунитета.

В своих работах D. Schuppan и соавт. установили, что очищенные ИТА являются причиной дозозависимой выработки ИЛ-8, фактора некроза опухоли, монохемотаксического протеина-1 в клетках человеческих линий моноцитов. ИТА рассматриваются как структурный компонент пшеницы, запускающий активацию провоспалительных цитокинов посредством активации TLR не только в иммунокомпетентных клетках, но и в ткани двенадцатиперстной кишки здоровых мышей и у больных целиакией. Кроме того, макрофаги и дендритические клетки скорее, чем эпителиальные, отвечают на воздействие ИТА пшеницы через TLR, тем самым индуцируя мощное высвобождение провоспалительных цитокинов-хемокинов и инициируя воспалительный ответ.

При этом за последние 50 лет концентрация ИТА в зерне выросла в 50 раз! С критически возросшей концентрацией ИТА и может быть связана эпидемиология глютензависимой патологии и рост числа всех видов глютензависимых заболеваний, в частности — самой целиакии и непереносимости глютена без целиакии.

Таким образом, на сегодняшний день появился новый, интересный взгляд на причины возникновения целиакии и глютензависимых заболеваний, о котором лишь упоминается в Салернском протоколе.

Анкета читателя

Здоров'я України

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество
.....
.....
Специальность, место работы
.....
.....
Индекс
город
село
район область
улица дом
корпус квартира
Телефон: дом
раб.
моб.
E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

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

.....
.....
.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....
.....
.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?



Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов, В.В. Саенко, Д.Н. Посохов,
коммунальное учреждение «Херсонская городская клиническая больница им. Е.Е. Карабелеша»

Особенности диагностики и лечения колоректального рака во время беременности

Рак и беременность – одна из наиболее сложных и противоречивых проблем в онкологии. Это касается как клинического проявления злокачественной опухоли на фоне беременности, так и беременности у больной, ранее перенесшей лечение по поводу опухоли. В обоих случаях теснейшим образом переплетаются медицинские, социальные и этические проблемы.



Д.Л. Табидзе

Ни отечественные, ни зарубежные литературные источники на эту эмоциональную, иногда трагическую тему не дают однозначных рекомендаций, более того, часто они противоречат друг другу. Причиной отсутствия убедительных научных данных является очевидная неэтичность проведения клинических исследований. Большинство публикаций по этой теме представлены в виде обзоров литературы или описаний отдельных случаев. Как же быть клиницисту, к которому обращается беременная женщина со злокачественной опухолью? Что отвечать молодой женщине, которая ранее получила радикальное лечение по поводу рака, не имеет признаков прогрессирования и хочет иметь ребенка? Каким может быть при этом риск рецидива заболевания, уродств развития у плода? Когда можно рекомендовать беременность?

Эпидемиология

Рак является второй причиной смерти женщин в возрасте 20-39 лет, при этом развитие злокачественной опухоли осложняет 1 из 1000 беременностей. Наиболее часто беременность сочетается с раком молочной железы, шейки матки, щитовидной железы, лимфомой, меланомой и лейкозом. При этом 15% беременностей завершаются спонтанным абортom [1-2].

В структуре онкологической заболеваемости среди женщин в 2014 году колоректальный рак (КРР) в Украине занимает III (ободочная кишка) и V (прямая кишка) места. По данным Национального канцер-регистра Украины, более 40% случаев КРР выявляются в III-IV стадии заболевания.

Среди больных раком толстой кишки число женщин превышает число мужчин. Средний возраст пациенток ко времени распознавания заболевания составляет 60 лет, а из числа заболевших всего 2,5-3,6% находятся в репродуктивном возрасте [3].

Колоректальный рак во время беременности встречается очень редко – в 0,002% случаев [4].

В литературе описано около 300 случаев сочетания КРР с беременностью. Средний возраст больных КРР, сочетающимся с беременностью, составляет 31 год (от 16 до 48 лет) [5].

Клиника

Клиническая картина КРР ничем не отличается у беременных. Нарушения моторно-эвакуаторной функции кишки (запоры, поносы), тошнота, потеря веса, изменение общего состояния, выделения с калом темной крови, слизи, болевой синдром в животе, прямой кишке – подобная симптоматика маскируется течением беременности и симптомами гестоза первой половины беременности.

Опухоль, поражая правый фланг, симптоматически развивается медленно, характерна пальпируемая опухоль и признаки анемии. При локализации опухоли в левом фланге толстой кишки часто развивается острая кишечная непроходимость.

Ректальное кровотечение, анемия, тошнота и рвота должны насторожить врача, их не следует сразу относить к проявлениям беременности.

Врач любой специальности обязан быть настороженным к представленным в таблице 1 признакам.

Как результат редкости случаев и скрытого течения заболевания КРР у беременных диагностируется в 54,5% случаев только в III триместре и в раннем послеродовом периоде.

Диагноз реже ставится во II триместре беременности и только в 17% случаев в I триместре.

Из обзора 39 случаев КРР во время беременности, проведенного Бернштейном, видно, что основная группа впервые выявленных пациенток имеет уже II и выше стадию рака (Dukes class B и выше). Процентное соотношение случаев по стадиям выглядело так: Dukes class A – 0 (0%), Dukes class B – 16 (41%), Dukes class C – 17 (44%), Dukes class D – 6 (15%).

При III-IV стадии опухолевого процесса, развитии кишечной непроходимости, перфорации опухоли стенки кишки или уже на стадии метастатического процесса диагноз установлен у 59% беременных.

Таким образом, онкозапущенность на фоне беременности гораздо выше, чем у небеременных женщин. Ввиду вышесказанного обязательно нужно проводить лекции по онконастороженности врачей акушеров-гинекологов: тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска, физикальный осмотр (особенно области промежности, паховых областей), полное клиническое обследование.

Диагностика

Диагностика КРР у беременной женщины включает 5 основных компонентов:

- 1) сбор анамнеза;
- 2) физикальный осмотр (с обязательным ректовагинальным осмотром);
- 3) эндоскопическое исследование с биопсией из опухолевого образования;
- 4) определение сывороточного ракового эмбрионального антигена – РЭА (прогностическое значение);
- 5) визуализация органов брюшной полости (определение распространенности процесса).

Как известно, КРР встречается чаще у людей старше 50 лет. У женщин детородного возраста в основном выявляют наследственный неполипозный КРР, семейный полипоз или диффузный полипоз толстой кишки, аденому толстой кишки, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. С целью диагностики КРР обязательным является ректовагинальный осмотр беременной. Пальцевое исследование прямой кишки должно проводиться в положении на боку, в коленно-локтевом положении и на корточках.

Необходимо учитывать, что в 80% случаев рак прямой кишки, особенно в I триместре беременности, можно выявить на ранних стадиях методом пальцевого ректального исследования.

Применение гемокульт-теста (выявление скрытой крови в кале) является первичным скрининговым методом для групп риска, при положительном результате необходимо выполнить фиброколоноскопию (ФКС). Колоноскопия с биопсией из опухолевого образования является золотым стандартом диагностики КРР. Но во время беременности

есть относительные противопоказания. Возможны следующие пагубные воздействия: отслойка плаценты от механического давления на матку, вторичная травма плода ввиду материнской гипотонии и гипоксии [7, 8]. Обязательным является проведение беседы с беременной по поводу данной процедуры с указанием рисков и пользы. В целях безопасности рекомендуется проводить ФКС без наркоза, но с кардиомониторингом сердечной деятельности плода.

Канцерогенез КРР во время беременности недостаточно изучен ввиду этических проблем. Однако опубликовано несколько исследований, в которых описано, что раковые клетки во время беременности имеют рецепторы ER (эстрогенов) и PgR (прогестерона). Джилхунд в своем исследовании получил 42,8% PgR-положительных результатов в опухолях толстой и прямой кишки, что могло бы объяснить позднюю выявляемость КРР во время беременности. Но в недавнем исследовании, проведенном Слэттери (n=156), всего у одной пациентки были найдены PgR в опухоли толстой кишки, и ни в одном случае не обнаружены ER [9].

Таким образом, результаты по поводу гормонположительных опухолей очень противоречивы.

РЭА является неспецифическим маркером и не может быть использован как скрининг-тест. Показатель РЭА может быть неспецифически повышен при беременности. Повторное определение РЭА должно выполняться только для выявления динамики опухолевого процесса [10]. Определение других стандартных маркеров при КРР не имеет клинического значения.

Проведение компьютерной томографии во время беременности, особенно в I триместре, категорически противопоказано ввиду тератогенного действия [11, 12].

Для оценки распространения КРР и метастазирования у беременных используется рентгенологическое обследование органов грудной полости, УЗИ органов малого таза и брюшной полости или трансректальное УЗИ, а также МРТ (ограниченно) [13, 14].

Таблица 1. Сравнительная характеристика проявлений беременности и признаков КРР на фоне беременности

Признаки, симптомы, лабораторные данные	Пациентка с нормальной беременностью	Беременная женщина с КРР
Потеря веса	В основном вес увеличивается, но в I триместре может и уменьшиться	Беременность может скрывать потерю веса
Ректальное кровотечение	Вторичное, ввиду высокой заболеваемости комбинированным геморроем	Часто связывают с геморроем без надлежащего обследования
Тошнота и рвота	В основном во время беременности, в частности в I триместре	Часто связывают с беременностью без надлежащего обследования
Запоры	В основном во время беременности	Часто связывают с беременностью без надлежащего обследования
Образование в брюшной полости	Естественный процесс во время беременности	Пальпируемые образования часто пропускаются ввиду беременности
Анемия	Физиологично во время беременности	Анемия во время беременности маскирует потерю крови из-за опухолевого образования

Таблица 2. Сравнение диагностических исследований и методов лечения у беременных и не беременных пациенток с КРР

Диагностические исследования/методы лечения	Небеременные пациентки с КРР	Беременные с КРР
Уровень РЭА	Используется как прогностический фактор при лечении	Используется как прогностический фактор при лечении, уровень маркера не зависит от беременности
Компьютерная томография	Золотой стандарт для определения распространенности опухоли	Противопоказана при беременности (альтернативой является УЗИ)
Колоноскопия	Золотой стандарт для определения локализации опухоли и забора биопсийного материала	Относительно противопоказана во время беременности, но эндоскопическое исследование необходимо для получения патогистологического диагноза; пациентка должна быть проинформирована о рисках до выполнения исследования
Адьювантная химиотерапия	Стандарт при опухолях стадии Duke C	Не используется в I триместре беременности ввиду тератогенного действия 5-фторурацила; во II, III триместре – по решению пациентки
Адьювантная радиотерапия	Стандарт при раке прямой кишки в стадиях Duke B2 и C	Противопоказана при беременности. Используется только после родоразрешения

Лечение

Стандартных схем родоразрешения и лечебной тактики при столь сложной клинической ситуации не существует. Принимая во внимание неблагоприятное влияние беременности на клиническое течение КРР, необходимо убедить женщину в целесообразности начать лечение с момента диагностирования рака, а беременность, особенно в I и II триместрах, лучше прервать; наличие низкодифференцированного рака в связи с крайне неблагоприятным прогнозом для матери и плода является показанием для прерывания беременности на любом сроке и начала незамедлительного лечения [15, 16].

Тактика лечения КРР определяется гестационным возрастом плода, стадией опухоли и наличием показаний к неотложной или плановой оперативной помощи.

В первой половине беременности (до 20-й недели) даже при жизнеспособном плоде при выявлении КРР клиницист обязан рекомендовать прерывание беременности и удаление опухоли. При выявлении опухоли во второй половине беременности (после 20-й недели) рекомендовано родоразрешение в 32-34 недели с последующим плановым оперативным лечением по стандартам ESMO.

Гистерэктомии нужно выполнять, если опухоль распространяется на матку и угрожает жизни матери и плода. Однако мать должна быть обязательно проинформирована о всех последствиях такой тактики лечения. Согласие матери необходимо задокументировать в письменном виде [17].

Важно отметить, что довольно часто у беременных при КРР выявляются метастазы в яичники (25%) по сравнению с небеременными — 3-8%, а выживаемость у беременных составляет всего 3-12 мес [1, 5, 6].

Многие авторы рекомендуют двустороннюю сальпингоооариэктомию вместе с удалением опухоли. Даже в таком случае обязательным является разрешение матери [18-21].

Однако данная операция привела к увеличению самопроизвольных аборт, особенно в I триместре беременности. Несбит и соавт. рекомендуют производить вместе с удалением опухоли двустороннюю клиновидную биопсию яичников с экспресс исследованием материала с последующим решением вопроса о их удалении (при вовлечении в процесс). Сохраненные яичники с морфологически подтвержденным отсутствием метастазов могут дать шанс женщине на суррогатное материнство [22].

Химиотерапия локализованной формы КРР (Dukes C), выявленной во II-III триместре беременности, после хирургического этапа лечения обычно откладывается до послеродового периода.

На фоне беременности применение 5-фторурацила и его производных, антрациклинов или платиносодержащей химиотерапии как в адьювантном режиме, так и с паллиативной целью, может назначаться только после I триместра с относительным риском для плода с низким весом [23, 24, 25]. Нет доступных данных о безопасности использования иринотекана, оксалиплатина, цетуксимаба или бевацизумаба на фоне беременности [24].

Лучевая терапия имеет очень важное значение при опухолях прямой кишки стадий Duke B2, C. Данный метод лечения у беременных с КРР рекомендован к применению только в послеродовом периоде, так как плод не защищен от лучей [23, 26, 27].

Выводы

Беременные женщины с раком ободочной и прямой кишки в целом имеют неблагоприятный прогноз. Чан в своей статье сообщает о 42 случаях КРР у беременных. 23 (56%) из этих пациенток умерли еще до публикации статьи. Медиана выживаемости не превышала 5 месяцев. Только одна больная с опухолью ободочной кишки прожила 3,5 года, но у нее было несколько рецидивов опухоли после оперативного лечения. Ни одна пациентка не прожила более 5 лет [28].

Таким образом, принятие решений по затронутым выше вопросам должно быть коллегиальным — с обязательным привлечением хирурга-онколога, акушера-гинеколога, радиолога, химиотерапевта, морфолога и педиатра. Диагностическую и лечебную тактику необходимо обязательно детально обсудить с пациенткой и членами ее семьи.

Литература

- Pentheroudakis G, Pavlidis Cancer and pregnancy: Poemamagna, not anymore // European journal of cancer. — 2006. — Vol. 42. — issue 2. — P. 126-140.
- Koren G., Lishner M., Santiago S. (2005) The Motherisk Guide to Cancer in Pregnancy and Lactation (Second edition). Toronto, Canada. Motherisk program.
- Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Ferlay J., Heanue M., Boyle P., Storm H. Cancer incidence in Five Continents // IARC. Scientific Publication. — Lyon. — 2007. — Vol. IX. — № 160. — 897 p.
- Girard R.M., Lamarche J., Baillot R. Carcinoma of the colon associated with pregnancy: report of a case. Dis Colon Rectum. 1981; 24: 473-475.
- Bernstein M.A., Madoff R.D., Caushaj P.F. Colon and rectal cancer in pregnancy // Diseases of the Colon & Rectum. — 1993. — Vol. 36. — P. 172-178.
- Вишневская Е.Е. Рак и беременность. — Минск: Высшая школа, 2000. — 319 с.
- Cappell M.S. Gastrointestinal endoscopy in high risk patients. Dig Dis. 1996; 14: 228-244.
- Melmed A.D. Anesthesia principles and techniques in pregnancy. In: Cherr S.T., Merkatz I.R., eds. Complications of Pregnancy: Medical, Surgical, Gynecologic, Psychosocial, and Perinatal. 4th ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1991.
- Slattery M.L., Samowitz W.S., Holden J.A. Estrogen and progesterone receptors in colon tumors. Am J Clin Pathol. 2000; 113: 364-368.
- Fletcher R.H. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med. 1986; 104: 66-73.
- Brent R.L. Radiation teratogenesis. Teratology. 1980; 21: 281-298.
- Brent R.L. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncol. 1989; 16: 347-368.
- Lees W.R. Ultrasound of liver and spleen. In: Sutton D., Isherwood I., Forbes W. et al., eds. A Textbook of Radiology and Imaging. 5th ed. Edinburgh, NY: Churchill Livingstone; 1993.
- Nies C., Leppek R., Sitter H. et al. Prospective evaluation of different diagnostic techniques for the detection of liver metastases at time of primary resection of colorectal carcinoma. Eur J Surg. 1996; 162: 811-816.
- Добродеев А.Ю. Беременность и рак желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 37-39.
- Chan Y.M., Ngai S.W., Lao T.T. Colon cancer in pregnancy: a case report // The Journal of Reproductive Medicine. — 1999 — Vol. 44. — P. 733-736.
- Walsh C., Fazio V.W. Cancer of the colon, rectum, and anus during pregnancy: the surgeon's perspective. Gastroenterol Clin North Am. 1998; 27: 257-267.
- Knoepf L.F. Jr, Ray J.E., Overby I. Ovarian metastases from colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 1973; 16: 305-311.
- Mason M.H. 3rd, Kovalcik P.J. Ovarian metastases from colon carcinoma. J Surg Oncol. 1981; 17: 33-38.
- Pitluk H., Poticha S.M. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. Surg Gynecol Obstet. 1983; 157: 335-337.
- Recalde M., Holyoke E.D., Elias E.G. Carcinoma of the colon, rectum and anal canal in young patients. Surg Gynecol Obstet. 1974; 139: 909-913. Clinics of North America. — 1998. — Vol. 27. — P. 257-267.
- Nesbitt J.C., Moise K.J., Sawyers J.L. Colorectal carcinoma in pregnancy. Arch Surg. 1985; 120: 636-640.
- Cappell M.S. Colon cancer during pregnancy // Gastroenterology Clinics of North America. — 2003. — Vol. 32. — P. 341-385.
- Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // The Lancet Oncology. — 2004. — Vol. 5. — P. 283-291.
- Janne P.A., Rodriguez-Thompson D., Metcalf D.R. et al. Chemotherapy for a patient with advanced non small cell lung cancer during pregnancy: a case report and review of chemotherapy treatment during pregnancy // Oncology. — 2001. Vol. 61(3). — P. 175-183.
- Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction // The Lancet Oncology. — 2005. — Vol. 6. — Iss. 5 — P. 328-333.
- Weisz B., Meirou D., Schiff E. et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy // Expert Review of Anticancer Therapy. — 2004. — Vol. 4. — P. 889-902.
- Chan Y.M., Ngai S.W., Lao T.T. Colon cancer in pregnancy: a case report. J Reprod Med. 1999; 44: 733-736.



**Передилата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріплення»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

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

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

И.А. Зайцев, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции

Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) был открыт около 50 лет назад и по-прежнему является наиболее надежным маркером инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV).

Значимость HBsAg состоит прежде всего в том, что он является составной частью оболочки вируса и играет ключевую роль в присоединении HBV к мембране гепатоцита, что инициирует инфекционный процесс. В нескольких исследованиях продемонстрированы значимость пептида в домене preS1 как ключевого в процессе специфического связывания с плазматической мембраной гепатоцита, а также возможность ингибирования этого процесса моноклональными антителами. Кроме того, HBs-протеин является важным антигенным компонентом, индуцирующим защитные иммунные реакции в организме человека. Имеются данные о том, что обычный для HBV-инфекции избыток циркулирующего HBs-протеина может связывать специфические нейтрализующие антитела, предохраняя цельный вирион от иммунной атаки.

Для клинициста HBsAg — один из наиболее надежных маркеров HBV-инфекции. Хронологически вначале было налажено его качественное определение. Затем поиск маркеров, которые бы помогали мониторировать естественное течение заболевания и прогнозировать исходы противовирусной терапии (ПВТ), привел к открытию значимости количественного исследования HBsAg (qHBsAg).

Первоначально qHBsAg рассматривался как альтернатива определению ДНК HBV для мониторинга вирусной нагрузки. Это было связано с тем, что стоимость исследования qHBsAg была невысокой и не требовала специального оборудования, использующегося для ПЦР-анализа. В 2004 г. Deguchi и соавт. впервые сообщили, что qHBsAg выше у пациентов с HBeAg-положительным гепатитом и коррелирует с количественным содержанием ДНК вируса ($r=0,862$). Серия последующих работ подтвердила наличие упомянутой закономерности, хотя ряд авторов указали на явное несоответствие между содержанием ДНК вируса и qHBsAg у некоторых категорий больных.

Современный интерес к qHBsAg вызван прежде всего данными о тесной связи между его содержанием и уровнем ковалентно-замкнутой циркулярной ДНК (cccDNA), которая представляет собой матрицу для репликации вируса, хранящуюся внутри ядра гепатоцита в виде микрохромосомы. В современном арсенале средств для лечения хронического гепатита В (ХГВ) отсутствуют препараты, которые бы прямо воздействовали на cccDNA, что делает невозможным эрадикацию инфекции и обуславливает ее фактически пожизненную персистенцию в организме пациента.

Непосредственное исследование содержания cccDNA в гепатоците пока недоступно в клинической практике, так как требует биопсии печени. Поэтому qHBsAg рассматривается, по сути, как суррогатный маркер cccDNA и важное дополнение к обследованию пациента с хронической HBV-инфекцией, но не как альтернатива измерению ДНК HBV. Связь между cccDNA, qHBsAg и количеством ДНК HBV при лечении адефовиром, впервые продемонстрированная Werle-Lapostolle и соавт., позволила рассматривать мониторинг qHBsAg как дополнительный маркер эффективности противовирусной терапии (ПВТ).

Существующие методы детекции qHBsAg, такие как Architect QT (Abbott Laboratories) и Elecsys HBsAg II Quant (Roche Diagnostic), основаны на использовании антител к эпитопам S-протеина и не позволяют различать вирион-ассоциированный HBsAg, субвирусные частицы и HBsAg, продуцируемый из интегрированных последовательностей. С этим связаны дискордантные результаты исследований между qHBsAg и количественным содержанием ДНК HBV, но не cccDNA, в различные фазы болезни. Получаемые

при помощи Architect значения обычно несколько выше, чем при использовании Elecsys. В то же время параллельные результаты использования обоих методов высоко коррелируют друг с другом ($r=0,9881$; $p<0,001$), за исключением тех случаев, когда в образцах содержатся YMDD-мутировавшие штаммы вируса. Установлено, что в редких случаях (около 5%), когда в сыворотке носителей присутствуют как HBsAg, так и anti-HBs, наличие антител не влияет на результаты количественного исследования HBsAg.

В настоящем обзоре речь пойдет в основном о возможности использования количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения ХГВ.

Использование qHBsAg для мониторинга естественного течения ХГВ

При перинатальном инфицировании обычно развивается иммунотолерантная фаза HBV-инфекции, которая продолжается, как правило, первые 20-30 лет жизни и характеризуется наличием HBeAg, высокой вирусемией, нормальным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также отсутствием или минимальными гистологическими изменениями в печени. Далее следует фаза иммунного клиренса, что обычно ведет к исчезновению HBeAg и появлению антител к нему. Развивается фаза неактивного носительства вируса, или же, очень редко, происходит спонтанное излечение от HBV-инфекции. Однако у некоторых больных, несмотря на сероконверсию, наблюдается пролонгация неэффективного иммунного клиренса, сопровождающаяся наличием активного воспаления, повышенным риском развития цирроза печени, высоким уровнем АЛТ и ДНК HBV (хронический активный HBeAg-негативный гепатит В). Обычно разграничение фаз заболевания на основании упомянутых критериев не представляет особых сложностей. В то же время иногда очень сложно отличить больных активным HBeAg-негативным гепатитом от носителей вируса, если уровень трансаминаз в норме, а вирусная нагрузка превышает 2000 МЕ/мл. В этом случае существенным подспорьем может быть исследование qHBsAg.

HBeAg-положительный ХГВ

На основании результатов 2 перекрестных исследований показано, что уровень HBsAg был выше у пациентов с иммунотолерантной фазой болезни, чем в фазе иммунного клиренса (табл.): в европейском исследовании уровень HBsAg составил соответственно 4,96 и 4,37 log МЕ/мл, в азиатском — 4,53 и 4,03 log МЕ/мл. Одной из возможных причин более низкого уровня HBsAg в иммунотолерантную фазу в азиатском исследовании была возможность включения в исследование пациентов с АЛТ, превышающей норму менее чем в 2 раза, что не исключало наличия среди участников данной работы больных с начальной фазой иммунного клиренса. Другим объяснением может быть разница в уровне HBsAg, свойственной разным генотипам вируса. В эксперименте самая высокая экспрессия HBsAg наблюдалась при субгенотипе А2/Ае, затем — при А1/Аа и В2/Ва, а самая низкая — при субгенотипах В1/Вj, С и D. В исследовании, продолжавшемся 99±16 мес и включавшем пациентов с ХГВ, которые не получали ПВТ, qHBsAg у больных с иммунотолерантной фазой болезни составлял приблизительно 5 log МЕ/мл и был постоянным: медиана среднегодового отклонения составила -0,006 log МЕ/мл. В фазу иммунного клиренса уровень HBsAg в среднем составлял 4 log МЕ/мл без особой разницы между больными с активным заболеванием

Таблица. Уровень HBsAg при естественном течении заболевания: сопоставление результатов азиатских и европейских исследований

	HBeAg (+ve)		HBeAg (-ve)		P
	Иммуно-толерантная фаза	Иммунный клиренс	Иммунный клиренс/реактивация	Иммунный контроль	
Азия	4,53	4,3	3,35	2,86	0,001
N	32	55	83	50	
Европа	4,96	4,37	3,89	3,09	<0,001
N	30	48	68	68	

и пациентами с развившейся HBeAg-сероконверсией. Уровень HBsAg также оставался стабильным у HBeAg-положительных пациентов с активным гепатитом с медианой ежегодного снижения 0,021 log МЕ/мл. Отношение HBsAg к HBV ДНК, отражающее соотношение субвирусных частиц к цельным вирионам, было схожим среди всех HBeAg-положительных пациентов. В различных исследованиях медиана отношения HBsAg к HBV ДНК варьировала между 0,5 и 0,6 у всех HBeAg-положительных больных с индивидуальными различиями от 0,1 до 2,0.

Таким образом, очень высокий уровень HBsAg (около 100 000 МЕ/мл) может быть свидетельством иммунотолерантной фазы инфекции. В фазу иммунного клиренса qHBsAg значительно снижается (рис. 1). И если между вирусной нагрузкой и qHBsAg в иммунотолерантную фазу и в фазу иммунного клиренса существует достаточно тесная связь ($r=0,804$ и $r=0,773$ соответственно), то в низкорепликативную фазу корреляция снижается ($n=116$, $r=0,289$; $p=0,002$) и отсутствует у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ ($n=67$, $r=0,146$; $p=0,237$) или у больных, получающих лечение нуклеозидными/нуклеотидными аналогами ($n=267$).

Это позволяет использовать qHBsAg для выделения группы активных носителей вируса и отличать их от больных с HBeAg-негативным ХГВ, протекающим с нормальным или пограничным уровнем трансаминаз.

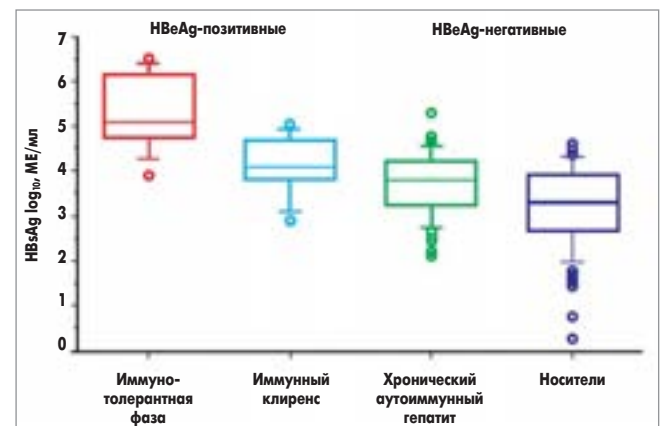


Рис. 1. Уровень HBsAg при естественном течении HBV-инфекции: qHBsAg у HBeAg-положительных больных (в иммунотолерантную фазу болезни и в фазу иммунного клиренса) выше, чем у HBeAg-негативных пациентов

К сожалению, работы, в которых было бы показано, что уровень HBsAg или соотношение HBsAg/HBV ДНК могут использоваться как предиктор HBeAg-сероконверсии, на сегодня отсутствуют.

Продолжение в следующем номере.

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

**>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

Міжнародний
контроль якості

Найкраще світове
обладнання

штрих-кодують зразків

Автоматизований
лабораторний процес

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

9353 Вірус гепатиту В (HBV),
HBs-антиген (СМІА),
кількісне визначення

1035 Вірус гепатиту В (HBV), HBsAg,
якісне визначення

2007 Вірус гепатиту В (HBV), HBeAg

1622 Пакет № 174

**«Первинний скринінг
на гепатити В і С»**

(4 показники; HBsAg, HBcorAg, антитіла сумарні,
HCV, антигени cor, NS3, NS4, NS5,
антитіла IgG, HCV, антитіла IgM)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

 facebook.com/SynevoLab

ГАСТРО-НОРМ®

ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ РОЗУМНА ЦІНА



Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить вісмуту субцитрату, в перерахуванні на 120 мг вісмуту оксиду — 320 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон, калію полакрилін, магнію стеарат, суміш для покриття «Aquarius Perferred HSP BPP218011 White» (гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), коповідон, полідекстроза, поліетиленгліколь, середньоланцюгові тригліцериди).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гастро-Норм®, таблетки. ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТУ. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат. Код АТХ А02В Х05.

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.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор, діарея.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж.

З боку імунної системи: зрідка — анафілактична реакція.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM