



# Здоров'я України<sup>®</sup>

Здоров'я нації — добробут держави

М Е Д И Ч Н А   Г А З Е Т А

## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія

№ 2 (40)

травень 2016 р.

15 000 примірників\*

Передплатний індекс 37635



Член-корреспондент  
НАМН України  
**Наталія Харченко**

**51-й Международный  
конгресс EASL:  
новые горизонты  
гепатологии**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Сергей Ткач**

**Самое ожидаемое  
событие года  
в гастроэнтерологии:  
Римские критерии IV  
функциональных  
гастроинтестинальных  
расстройств**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Марина Щербинина**

**Распространенные  
ошибки в практике  
гастроэнтеролога, которых  
можно избежать**

Читайте на сторінці **36**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Татьяна Звягинцева**

**Современное  
представление  
о синдроме избыточного  
бактериального роста**

Читайте на сторінці **48**



Кандидат  
медицинских наук  
**Татьяна Соломенцева**

**Лечение микроскопического  
колита: обзор клинических  
рекомендаций**

Читайте на сторінці **38**

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить вісму-ту субцитрату, в перерахуванні на 120 мг вісму-ту оксиду — 320 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон, калію полакрилін, магнію стеарат, суміш для покриття «Aquarius Perferred HSP BPP218011 White» (гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), коповідон, полідекстро-за, поліетиленгліколь, середньоланцюгові тригліцериди).  
**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**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.

\* Ефективне лікування — згідно з публікацією Г.Д.Фадєєнко, О.В.Колеснікова. Місце вісмуту субцитрату в комплексній терапії пацієнтів з виразковою хворобою, асоційованою з *Helicobacter pylori*. — Сучасна гастроентерологія, 2015 г., №1(81).  
\* Розумна ціна — згідно з листом ТОВ «Артеріум» №358 від 13.05.2016.  
Інформація наведено у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гастро-Норм®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА. Виробники: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139), або ПАТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/8). Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 25.05.2016 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближе до людей  
ARTERIUM



URSODEOXYCHOLIC ACID

# УРСОХОЛ

50/100  
КАПСУЛ

## ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ  
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ<sup>1</sup>

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ  
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ<sup>1</sup>

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ  
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ<sup>1</sup>

**УРСОХОЛ®.** **Склад:** діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодезоксихолевої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

**Фармакологічні властивості.** Фармакодінаміка. Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодезоксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: <sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

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

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, [www.darnitsa.ua](http://www.darnitsa.ua)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**

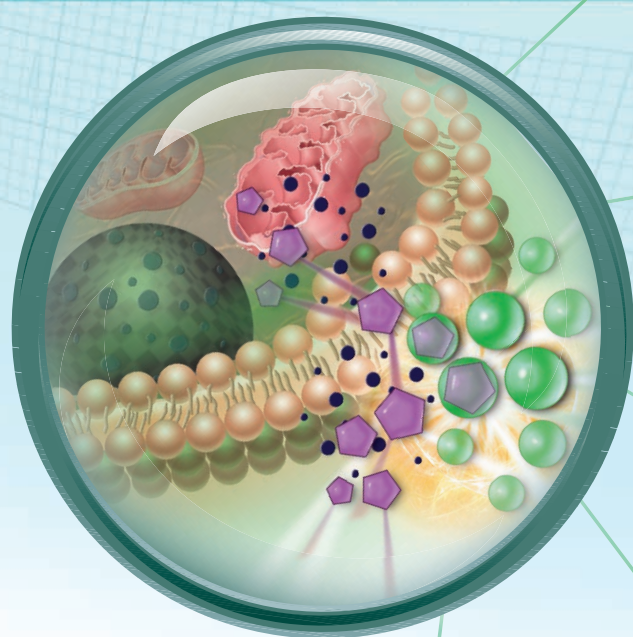




# Т-Тріомакс

морфолінієва сіль тіазотної кислоти

- *протиішемічна дія*
- *мембраностабілізуюча дія*
- *антиоксидантна дія*
- *імуномодельююча дія*



реактивує антирадикальні ферменти – супероксиддисмутазу, каталазу і глутатіонпероксидазу

запобігає ініціюванню активних форм кисню

гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда

зменшує чутливість міокарда до катехоламінів

запобігає пригніченню скорочувальної функції серця

підвищує скоротливу здатність міокарда

## Т-Тріомакс

Р.П.: № UA 13848/01/01  
**Склад:** діюча речовина: морфолінієва сіль тіазотної кислоти; 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти 25 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

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

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

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

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

### Спосіб застосування та дози.

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

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

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, [www.darnitsa.ua](http://www.darnitsa.ua)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**



# ЛІВОЛІН

## Форме



Р.С. МОЗ України №UA/5581/01/01  
від 20.12.11 р.,  
відпускається без рецепту



★ **НОВА** ★  
★ **УПАКОВКА** ★

**MEGA**  
We care

# Потрійний захист печінки!



# В поисках идеального гепатопротектора

**Болезни печени занимают одно из первых мест по распространенности и являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах. Рост хронической заболеваемости печени называют «второй эпидемией» после сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на длительную историю изучения, оказалось, что общее количество пациентов с заболеваниями и нарушениями функции печени остается неизвестным. Так, по результатам Национального обзора состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) Центров по контролю и предупреждению заболеваний США, цирроз печени является более распространенным заболеванием, чем считалось ранее (2014). Ежегодно только в США эта патология развивается более чем у 633 тыс. взрослых. При этом около 70% из них не знают о наличии у них такого заболевания. Согласно результатам предыдущих исследований, этот показатель соответствовал 400 тыс. взрослых. По мнению ученых, распространенность цирроза печени среди всего населения, очевидно, еще выше, поскольку опрос NHANES не учитывает данные о заключенных, иммигрантах и ветеранах. По прогнозам эпидемиологов, если нынешние темпы роста заболеваемости ожирением и сахарным диабетом сохранятся в течение еще двух десятилетий, распространенность заболеваний печени в США к 2030 г. увеличится на 50%. К таким выводам пришли врачи, проанализировавшие темпы роста заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени за 1988–1994, 1999–2004 и 2005–2008 гг. В течение трех временных циклов распространенность заболеваний печени выросла в два раза – с 5,51 до 11% соответственно. Кроме того, в ходе первого цикла обследования 46,8% всех случаев повреждения печени были связаны с неалкогольной жировой болезнью печени, а в 2005–2008 гг. эти показатели возросли до 75,1%.**

Лечение и профилактика заболеваний печени являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. С этой целью используют лекарственные препараты различных фармакологических групп. Особое место среди них принадлежит лекарственным средствам, обладающим избирательным действием в отношении печени — гепатопротекторам.

В зависимости от химического состава и происхождения гепатопротекторы делятся на несколько групп:

1. Препараты растительного происхождения.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.
4. Аминокислоты или их производные.
5. Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения.
6. Препараты разных групп.

Гепатопротекторы растительного происхождения с давних пор применяются в народной медицине разных стран и зачастую являются достаточно эффективными. Так, флавоноиды расторопши действуют на систему цитохрома печени, что позволяет использовать их как антидот при отравлении бледной поганкой. Однако необходимо сделать акцент на некоторых значимых нюансах. Во-первых, препараты должны быть стандартизованного производства и содержать фиксированное количество действующего вещества, при этом многие препараты имеют переменное содержание действующего вещества, что не гарантирует достижения какого-либо эффекта. Во-вторых, сырье для производства препаратов не должно содержать токсических компонентов, которые либо содержатся в самих растениях, либо попадают в растение в процессе роста в результате применения различных химикатов или антропогенного загрязнения почвы и атмосферы.

Препараты животного происхождения представляют собой гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота, которые содержат цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты. Однако крупномасштабных исследований, доказывающих их клиническую эффективность, не проводили. Кроме того, применение гидролизатов печени крупного рогатого скота резко повышает вероятность заражения пациента прионовой инфекцией, вызывающей такое фатальное нейродегенеративное заболевание, как губчатая энцефалопатия, или болезнь Крейтцфельда — Якоба (R.G. Rohwer et al., 1996; M. Farshid et al., 2005; H. Wilkommen et al., 2013). Таким образом, в связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма препараты этой группы утрачивают свое значение.

Для лечения болезней печени применяется аминокислота метионин и ее производные. Метионин донирует метильную группу в реакциях трансметилирования. Последние являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи. О роли фосфолипидов пойдет речь при рассмотрении этой группы. Стоит отметить, что сам метионин, несмотря на хорошее теоретическое обоснование его влияния на синтез фосфолипидов, обладает некоторыми нежелательными явлениями. Длительное лечение метионином, витаминдефицитные состояния, сидячий образ жизни, курение, злоупотребление кофе приводят к увеличению в организме гомоцистеина. Гомоцистеин, накапливаясь в организме, повреждает внутреннюю стенку артерий, тем самым повышая риск атеросклероза и тромбозов (M.F. Bellamy et al., 1998; A.C. Alessio et al., 2011; A.M. Troen et al., 2003).

Препараты, содержащие витамины, хорошо зарекомендовали себя при лечении заболеваний печени, поскольку

роль витаминов в функционировании здорового и больного организма изучена и подтверждена. Следует подчеркнуть, что при заболеваниях печени необходимы определенные витамины в терапевтических дозировках.

Среди препаратов различных групп хорошо изучена урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая является нетоксичной желчной кислотой. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков. Однако препарат может вызвать обострение сопутствующих заболеваний ЖКТ (гастрита, панкреатита, холецистита, энтероколита), поэтому должен применяться под наблюдением опытного врача после тщательного подбора дозы. При попытке применения очень больших доз (28–30 мг/кг) УДХК растет риск смертности по сравнению с плацебо, что может объясняться биотрансформацией в организме излишков УДХК в токсичные гидрофобные желчные кислоты, такие как холевая и хенодесоксихолевая.

Наиболее известными среди специалистов и пациентов представителями класса гепатопротекторов являются препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). История применения ЭФЛ природного происхождения от момента выделения холина до установления клинической эффективности различных форм во многих областях клиники внутренних болезней (гепатология, кардиология, неврология и др.) насчитывает свыше 150 лет. В настоящее время опубликовано достаточно большое количество исследовательских работ, в число которых входят и простые открытые контролируемые, и двойные слепые исследования, благодаря которым была показана высокая эффективность и безопасность применения ЭФЛ. Основанием для изучения терапевтического эффекта ЭФЛ послужили исследования, показавшие, что регенераторные свойства печени определяют способность производить новые клеточные мембраны, которые состоят из ЭФЛ (преимущественно фосфатидилхолина) примерно на 75% (мембрана митохондрий на 92%).

К концу 2001 г. (К.И. Гундерманн, 2002) было выполнено 106 экспериментов, в которых ЭФЛ исследовались на 30 различных моделях у 7 видов животных. Эти модели включали, прежде всего, химическую и лекарственную интоксикацию, развивающуюся при контакте с 4-хлористым углеродом, хроническом потреблении этилового спирта, органических растворителей, парацетамола, тетрациклина и индометацина. В целом повреждение мембраны гепатоцитов происходит всегда и при любом печеночном повреждении.

Нарушение функционирования биомембран может быть не только причиной, но и следствием развития патологических процессов. Полиненасыщенные фосфолипиды обладают способностью уменьшать жировые изменения печени, элиминировать свободные радикалы и подавлять активацию звездчатых клеток печени (C.S. Lieber, 1988, 2001). Такие фосфолипиды называют эссенциальными, что показывает их значение для организма как незаменимых факторов роста и развития, необходимых для функционирования всех без исключения клеток. Основное их назначение в том, что наряду с холестерином они являются структурной основой мембран органелл и самих клеток. Помимо структурной функции фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировании клеток, стимулируют активность различных ферментных систем.

Гепатопротекторное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, в частности, воздействии на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как

один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая наружную мембрану полиненасыщенных жирных кислот в гепатоцитах, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов. По данным электронно-микроскопического исследования, благоприятный эффект ЭФЛ выражался нормализацией структуры мембран и органелл клетки, уменьшением или исчезновением жировой дистрофии и некроза гепатоцитов. Очень важным, с клинической точки зрения, эффектом является усиление под влиянием ЭФЛ регенерации клеток печени и уменьшение образования соединительной ткани.

Таким образом, основные функции фосфолипидов заключаются в поддержании нормальной текучести и репарации клеточных мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы. Эти механизмы лежат в основе их физиологического антифибротического эффекта (А.С. Свиницкий, Е.Н. Ревенко, Г.А. Соловьева и соавт., 2015).

Одним из широко известных и завоевавших заслуженное доверие у врачей является препарат Ливолин Форте. В состав препарата Ливолин Форте входит высокоочищенная фракция фосфатидилхолина, выделенного из бобов сои. Несмотря на схожесть по химическому строению с эндогенным фосфатидилхолином, ЭФЛ, входящие в состав препарата Ливолин Форте, отличаются от него очень высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Именно обогащение полиненасыщенными жирными кислотами позволяет сохранить большую часть препарата в двенадцатиперстной кишке от воздействия фосфолипазы А2, которая в норме расщепляет лецитин оболочек клеток пищи до холина. Значительная часть ЭФЛ поступает в кровь и встраивается в клеточные и субклеточные мембраны.

К положительным свойствам препарата Ливолин Форте относится также наличие в его составе витаминов группы В и витамина Е, причем не в профилактических, а в терапевтических дозах. Витамин В<sub>1</sub> защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления. Витамин В<sub>2</sub> необходим для функционирования нервной системы и нервной регуляции процессов жизнедеятельности организма. Витамин В<sub>6</sub> служит коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен. Витамин В<sub>12</sub> катализирует превращение аминокислоты гомоцистеина в метионин, необходимый для синтеза фосфолипидов (реакции трансметилирования), и участвует в функционировании антиоксидантной системы. Витамин РР (никотинамид) играет важную роль в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена. Витамин Е — мощный природный антиоксидант, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран.

Ливолин Форте разрешен к приему в детском (у детей старше 12 лет) и пожилом возрасте. Также Ливолин Форте можно применять в период беременности и кормления грудью, по показаниям и назначению врача. Препарат обычно назначают по 1 капсуле 3 раза в день. Необходимо учесть, что клинически значимых результатов удастся достичь при продолжительном курсе лечения — не менее 3-х месяцев, возможно применение повторных курсов.

Еще в начале 70-х годов прошлого века R. Preisig (1970) сформулировал требования к идеальному гепатопротектору:

- полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- отсутствие токсичности.

Ливолин Форте практически полностью удовлетворяет этим требованиям. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, хорошо переносится больными. Таким образом, благодаря своему составу Ливолин Форте выгодно отличается от других гепатопротекторов, поскольку оказывает комплексное влияние на метаболические и репаративные процессы в печени, оказывает антифибротический эффект.

Подготовил Филипп Синичкин





# Антихеликобактерная терапия в Украине: результаты исследований

7-8 апреля 2016 года в г. Киеве на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика состоялся научный симпозиум с международным участием «XVIII Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины». В рамках этого масштабного профессионального форума прозвучало множество интересных докладов, с некоторыми из них читатели могут подробно ознакомиться на страницах этого тематического номера. В данной статье представлен обзор доклада директора ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора Галины Дмитриевны Фадеенко, посвященный реалиям антихеликобактерной терапии в Украине. Озвученные результаты исследований вызвали значительный интерес аудитории.



Г.Д. Фадеенко

— Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* (EHSG) входит в состав Объединенной европейской гастроэнтерологической организации (United European Gastroenterology, UEG) и представляет собой профессиональную некоммерческую организацию, объединяющую все ведущие европейские общества, которые занимаются лечением заболеваний органов пищеварительного тракта. Она была основана в октябре 1987 года в г. Копенгагене (Дания), и сегодня в нее входят более 22 тыс. специалистов: хирурги, педиатры, онкологи и т.д. Благодаря этому UEG является самой большой в мире гастроэнтерологической организацией и обеспечивает специалистам уникальную возможность для сотрудничества и обмена научными знаниями.

Несколько лет назад EHSG выступила инициатором создания европейской базы данных систематической регистрации большой и репрезентативной выборки из рутинной клинической практики европейских гастроэнтерологов (Hp-EuReg) с целью изучения контроля инфекции, вызванной *H. pylori*, и разработки наиболее эффективных схем ее диагностики и лечения.

Украина также присоединилась к этому проекту и приняла участие в составлении украинского регистра по инфекции, вызванной *H. pylori* (Hp-EuReg — Ukraine). В Украине есть несколько центров, в том числе на базе Национального института терапии им. Л.Т. Малой в г. Харькове, которые участвуют в наполнении этого регистра. В электронную базу врачи вносят данные пациентов, которым проводилась антихеликобактерная терапия (АХБТ). Согласно протоколу обследования пациентов, утвержденному EHSG, данные о пациентах вносятся по следующим пунктам:

- этническая принадлежность;
- проводимая сопутствующая терапия;
- данные о заболевании: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), функциональная диспепсия, необследованная функциональная диспепсия, другие патологические состояния;
- симптомы со стороны верхних отделов: изжога, диспепсия, другие (боль и т.д.);
- метод, использованный для диагностики инфекции, вызванной *H. pylori*;
- все предшествующие способы эрадикации *H. pylori* (тройная терапия, квадротерапия с препаратами висмута, другие схемы);
- длительность эрадикационной терапии (количество дней);
- схема эрадикации, используемая в настоящее время;
- нежелательные явления (тяжесть, длительность);
- комплаенс пациента: принято  $\leq 90\%$  или  $\geq 90\%$  назначенных препаратов;
- прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений;
- контроль эрадикации (не осуществлялся, эрадикация успешна, эрадикация неэффективна);
- метод диагностики, используемый для контроля эффективности эрадикации.

В рамках работы над созданием регистра нами был проведен промежуточный анализ данных пациентов, зарегистрированных в период с 2013 г. по настоящее время. Для исследования были отобраны

250 пациентов (46,8% женщин и 53,2% мужчин) в возрасте от 26 до 76 лет, которые получали АХБТ в разных медицинских учреждениях нашего региона. 152 пациента были госпитализированы с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), 64 — с ЯБ ДПК, 34 — с ЯБЖ. Целью нашей работы было определение приоритетности и эффективности схем АХБТ.

Результаты анализа показали, что преобладающими клиническими симптомами до назначения АХБТ являлись диспепсия (93,7%), боль в животе (86,6%) и изжога (55,6%). Для диагностики чаще использовались серологический метод обнаружения *H. pylori* (35%), быстрый уреазный тест (35%), гистологическое исследование (22%) и стул-тест (8%). Также применялись сочетанные методы диагностики (быстрый уреазный тест и гистологическое исследование — в 22% случаев, серологический метод и гистологическое исследование — в 26%).

Что касается эрадикации, то 114 пациентов получали стандартную тройную терапию, а 136 — квадротерапию. Длительность курсов лечения составляла 7, 10 или 14 дней; при этом пациенты, получавшие квадротерапию, помимо входящих в состав стандартной схемы эрадикации ингибиторов протонной помпы (ИПП), амоксициллина и кларитромицина дополнительно получали висмута трикалия дицитрат (ВТД) в дозировке 480 мг/сут.

В результате анализа динамических показателей использования схем АХБТ были выявлены следующие тенденции: в 2013 и 2014 гг. использовалась преимущественно тройная 10-дневная и 14-дневная терапия и 7-дневная квадротерапия; в 2015 г. — 7-дневная, 10-дневная тройная и 10-дневная квадротерапия; в первом квартале 2016 г. — 10-дневная тройная и 10-дневная и 14-дневная квадротерапия. Таким образом, очевидно, что рекомендуемая врачами длительность лечения с течением времени увеличивается.

При первичной АХБТ приблизительно равное количество пациентов получали тройную 10-дневную терапию и 7-дневную квадротерапию. При повторной АХБТ большему количеству пациентов назначалась уже 10-дневная квадротерапия.

В ходе исследования мы также проанализировали, какие препараты использовались во время АХБТ. В качестве ИПП чаще всего как при первичной, так и при вторичной терапии использовался пантопразол (45 и 70% соответственно), несколько реже использовался омепразол (34 и 12%), а также эзомепразол (12 и 8%) и рабепразол (9 и 10%). Из антибиотиков использовались различные препараты амоксициллина и кларитромицина (оригинальные и генерические). И только у 1-2% пациентов применялись тетрациклин, моксифлоксацин, тинидазол и метронидазол. Из препаратов висмута использовался ВТД: более 50% пациентов принимали препарат Гастро-Норм® (Корпорация Артеррум), около 40% — оригинальный препарат Де-нол® (Astellas Pharma Europe) и менее 15% — Вис-нол® (ОАО «Фармак»). При первичной АХБТ у трети пациентов ВТД применялся в дозировке меньше рекомендованной, тогда как при вторичной терапии почти у всех пациентов она была увеличена до 240 мг 2 раза в сутки.

Переносимость АХБТ при квадротерапии была лучше. Так, при тройной терапии

и квадротерапии боль в кишечнике отмечалась у 24 и 18% пациентов соответственно, изменения стула — у 22 и 13%, метеоризм — у 14 и 4%, боль в эпигастрии — у 7 и 1% пациентов. При применении квадротерапии с добавлением препаратов ВТД у пациентов с ЯБ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*, отмечена более высокая (100%) приверженность к лечению: принято  $\geq 90\%$  назначенных препаратов.

Наиболее значимым показателем, который изучался во время предварительного анализа, была эффективность терапии. В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на 6 групп. Так, наименее результативной была 7-дневная стандартная тройная терапия (ИПП+амоксициллин+кларитромицин), эффективность которой составила всего 52,3%. На четвертом месте по эффективности оказалась 10-дневная стандартная тройная терапия — 68,4% и 7-дневная квадротерапия (ИПП+амоксициллин+кларитромицин+ВТД 480 мг) — 68,4%, на третьем — 14-дневная стандартная тройная терапия (74,5%), на втором — 10-дневная квадротерапия (92,4%), а на первом — 14-дневная квадротерапия (94,2%).

Частота неэффективности АХБТ также наиболее высокой была в группе пациентов, получающих 7-дневную тройную стандартную терапию (47,7%), а наименьшей — у пациентов, получающих 10-дневную и 14-дневную квадротерапию с добавлением ВТД ( $\leq 10\%$ ).

В рекомендациях IV Маастрихтского консенсуса (2010 г.) указаны такие способы повышения эффективности АХБТ:

- использование двойных доз ИПП (повышение эффективности терапии на 6-10%);
- увеличение продолжительности терапии (на 5% соответственно);
- применение пробиотиков (снижает частоту побочных эффектов, в том числе антибиотикассоциированной диареи).

Стоит отметить, что включение в схему эрадикации препаратов ВТД повышает эффективность АХБТ на 20%. Также немаловажно, что к препаратам ВТД отсутствует как первичная, так и вторичная резистентность *H. pylori*, они не вызывают таких побочных эффектов, как антибиотикассоциированная диарея и дисбиоз кишечника. По данным исследования С.О. Salazaar и соавт., эффективность 14-дневной квадротерапии с применением ВТД у пациентов, которые не получали АХБТ в прошлом, составляет 97,1%.

Эффективность АХБТ зависит как от врача, так и от самого пациента. Врач должен правильно выбрать схему лечения и дозировку препаратов, а пациент — иметь хорошую приверженность и индивидуальную восприимчивость к терапии. Среди основных ошибок, совершаемых терапевтами и гастроэнтерологами при проведении АХБТ, выделяют следующие:

- неправильное дозирование препаратов (низкие дозы ИПП, ВТД и антибиотиков);
- использование в схемах АХБТ антагонистов средств, реже — блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов;
- применение в качестве компонентов АХБТ генерических препаратов с недоказанной эффективностью.

Проведение успешной эрадикационной терапии позволяет снизить частоту рецидивов ЯБ на 10% в год по сравнению с 70%

у инфицированных пациентов, которым АХБТ не проводилась. Также АХБТ является методом первичной профилактики развития рака желудка и вторичной профилактики его рецидивов после проведения операции (Маастрихт IV).

Согласно Маастрихтскому соглашению режим АХБТ должен соответствовать следующим критериям: простота применения, хорошая переносимость, эффективность эрадикации  $\geq 80\%$ . Как было обнаружено во время работы над созданием регистра Hp-EuReg — Ukraine, добавление ВТД обеспечивает эффективность эрадикации  $\geq 90\%$ , что подтверждает актуальность данного способа оптимизации АХБТ как при первичной, так и при повторной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*.

В 2015 году на базе Национального института терапии им. Л.Т. Малой в г. Харькове мы провели исследование, во время которого сравнили эрадикационную эффективность схем АХБТ с использованием препарата Гастро-Норм® и оригинального препарата ВТД. В результате на 35-й день от начала исследования было установлено, что на фоне АХБТ с применением препарата Гастро-Норм® выявляемость хеликобактериоза снизилась до 10%, на фоне применения других препаратов ВТД — до 13,1%. Кроме того, нами было отмечено, что препарат Гастро-Норм® характеризуется хорошей переносимостью. Комплексная терапия с применением препаратов ВТД у пациентов с ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, с учетом субъективных ощущений больных, динамики объективных, клинико-лабораторных и инструментальных критериев была оценена как эффективная, отмечена высокая приверженность пациентов к лечению.

Проведенное исследование (в рамках регистра Hp-EuReg — Ukraine) позволяет считать препарат ВТД необходимым компонентом АХБТ, увеличивающим ее эффективность. Гастро-Норм® (120 мг) взрослым и детям старше 6 лет назначают по 1 таблетке 4 р/сут за 30 мин до приема пищи и на ночь или по 2 таблетки 2 р/сут за 30 мин до приема пищи. Детям в возрасте 8-14 лет Гастро-Норм® (120 мг) назначают 1 таблетке 2 р/сут за 30 мин до приема пищи. Детям в возрасте 4-8 лет Гастро-Норм® назначают по 8 мг/кг/сут, распределив суточную дозу на 2 приема, но не более 2 таблеток в сутки. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 4-8 недель. В составе квадротерапии хеликобактерной инфекции Гастро-Норм® рекомендовано применять в течение 10-14 дней.

Включение препарата Гастро-Норм® в схему квадротерапии больных с ХАГ, ЯБЖ и ЯБ ДПК повышает эффективность лечения и снижает частоту нежелательных побочных действий. Высокая эффективность и безопасность схем лечения с включением препарата Гастро-Норм® позволяет рекомендовать его в составе схем АХБТ первой линии. Подтвержденная эффективность и безопасность препарата Гастро-Норм® дает основание рекомендовать его к широкому применению в клинической практике.

Подготовила Екатерина Васюткина





З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Современные возможности коррекции**

**гастроинтестинальной аллергии у детей**

Е.Н. Охотникова ..... 19

**Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения,**

**инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа**

А.С. Ларин, С.М. Ткач ..... 20-21

**Поражение печени при воспалительных**

**заболеваниях кишечника**

И.Э. Кушнир ..... 43-45

**Современное представление**

**о синдроме избыточного бактериального роста**

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай ..... 48-50

**Застосування бальної системи M-ANNHEIM**

**при хронічному панкреатиті у коморбідності**

**з цукровим діабетом в амбулаторній практиці**

Л.С. Бабінець, У.М. Захарчук, С.Р. Підручна ..... 54-55

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Антихеликобактерная терапия в Украине:**

**результаты исследований**

Г.Д. Фадеенко ..... 4

**XVIII Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины:**

**форум, который нас объединяет**

Ю. М. Степанов, С.М. Ткач, Н.Б. Губергриц и др. .... 6-9

**Діагностика та корекція зовнішньосекреторної недостатності**

**підшлункової залози: сучасний стан питання**

О.В. Швець ..... 12

**Синдром избыточного бактериального роста:**

**современные возможности селективной деконтаминации** ..... 14

**Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии:**

**Римские критерии IV функциональных**

**гастроинтестинальных расстройств**

С.М. Ткач ..... 24-26

**Практические аспекты применения глутатиона**

**при заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Н.В. Харченко, О.Я. Бабак ..... 30-31

**Современные пути оптимизации**

**кислотосупрессивной терапии**

Ю.М. Степанов, Т.Д. Звягинцева, С.М. Ткач ..... 34-35

**Распространенные ошибки в практике гастроэнтеролога,**

**которых можно избежать**

М.Б. Щербинина ..... 36-37

**Рабепразол: когда скорость имеет значение** ..... 47

**Изжога: современные принципы обследования**

**и лечения пациентов**

И.Г. Пахомова ..... 56-57

ДАЙДЖЕСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Инфузия омепразола в высоких дозах – не менее эффективная стратегия профилактики рецидива язвенного кровотечения, чем повторная эндоскопия**

Ученые из Гонконга завершили рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в ходе которого сравнивалась эффективность двух стратегий профилактики рецидива язвенного кровотечения после осуществления первичного эндоскопического гемостаза: плановой повторной эндоскопии и непрерывной инфузии омепразола в высоких дозах. Пациенты с язвенным кровотечением, которым был проведен успешный эндоскопический гемостаз, были рандомизированы в две группы. В одной группе (группа повторной эндоскопии, n=152) пациентам каждые 12 ч на протяжении 72 ч осуществлялось внутривенное болюсное введение ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола и затем через 16-24 ч проводился повторный эндоскопический контроль с гемостазом при персистировании кровотечения. Во второй группе (группа инфузии ИПП, n=153) – выполнялась непрерывная инфузия омепразола в высоких дозах в течение 72 ч. Тем пациентам, у которых развивался рецидив язвенного кровотечения, несмотря на повторное проведение эндоскопического гемостаза, выполнялось хирургическое вмешательство.

Первичным исходом в данном исследовании являлась частота рецидива язвенного кровотечения в течение 30 дней с момента первоначального гемостаза. За этот период повторное кровотечение развилось у 10 пациентов (6,5%) в группе инфузии ИПП и у 12 пациентов (7,9%) в группе повторной эндоскопии (p=0,646). Оперативное вмешательство по поводу рецидива кровотечения потребовалось шести пациентам в группе инфузии ИПП и трем пациентам в группе повторной эндоскопии (p=0,32). Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, объем гемотрансфузии и смертность не различались между группами. Однако пациенты в группе повторной эндоскопии выписывались из стационара на 1 день раньше, чем пациенты в группе инфузии ИПП (p<0,001). На основании полученных данных, авторы исследования пришли к выводу, что после осуществления первичного гемостаза у пациентов с язвенным кровотечением стратегия непрерывной инфузии ИПП в высоких дозах не уступает по своей профилактической эффективности стратегии повторной эндоскопии с болюсным введением ИПП.

P.W. Chiu et al., Endoscopy. 2016, Jun 8. [Epub ahead of print]

**Депрессия повышает риск развития пептической язвы: данные популяционного исследования**

Ученые из Китая и Тайваня недавно завершили масштабное популяционное исследование, в ходе которого установили взаимосвязь между депрессией и последующим развитием пептической язвы (ПЯ) путем анализа данных застрахованных пациентов, у которых было диагностировано данное психическое расстройство в период с 2000 по 2010 гг. Эту когорту пациентов (n=23536) сравнивали с лицами без депрессии, подобранными по возрасту и полу (n=47069). На основании проведенного статистического анализа было установлено, что частота развития ПЯ у пациентов с депрессией в 2 раза превышала таковую в когорте сравнения (33,2 в сравнении с 16,8 на 1000 пациенто-лет); при этом скорректированный по возрасту показатель относительного риска (ОР) составил 1,97 (95% ДИ 1,89-2,06). Таким образом, депрессия действительно может значимо повышать риск развития ПЯ, и для изучения данной взаимосвязи необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования.

C.C. Hsu et al., Medicine (Baltimore). 2015, Dec; 94 (51)

**Назначение антибиотиков позволяет снизить смертность пациентов с циррозом печени и кровотечением из верхних отделов ЖКТ**

Поскольку профилактическое назначение антибиотиков в настоящее время рекомендуется всем пациентам с циррозом печени (ЦП), госпитализированным по поводу кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), американские ученые решили оценить, как эта стратегия влияет на показатели смертности и исходы повторных госпитализаций у данной категории больных. С этой целью они предприняли ретроспективное исследование с участием 6451 пациента с ЦП (средний возраст – 60,6 лет), которые поступили на стационарное лечение по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ в период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2013 г. (всего 8655 госпитализаций). Исследователи собирали и оценивали информацию об исходных характеристиках пациентов, госпитализациях, этиологии кровотечения, назначенных антибиотиках, повторном поступлении в стационар в течение 30 дней после выписки, а также смертность. В данном исследовании назначение антибиотиков считалось своевременным, если рецепт был выписан в период за 8 ч до госпитализации и в течение 48 ч после.

Как показал анализ полученных результатов, антибиотики были назначены своевременно в 48,6% случаев госпитализации (n=4210), при этом частота их назначения увеличилась с 30,6% в 2005 г. до 58,1% в 2013 г. Независимыми предикторами назначения антибиотиков являлись асцит, высокая балльная оценка по индексу MELD (модель для оценки терминальной стадии заболевания печени), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, назначение октреотида или внутривенное введение ингибиторов протонной помпы. Переменными, ассоциированными со снижением частоты назначения антибиотиков, являлись принадлежность пациента к негроидной расе и неалкогольная жировая болезнь печени. При проведении многофакторного анализа своевременное назначение антибиотиков было ассоциировано со значимым снижением показателя 30-дневной смертности на 30% (скорректированный ОР 0,70; 95% ДИ 0,52-0,93; p=0,012). Авторы исследования делают вывод, что полученные ими данные свидетельствуют о необходимости стимулировать врачей к надлежащему применению антибиотиков у пациентов с ЦП и кровотечением из верхних отделов ЖКТ.

A.M. Moon et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 2016, Jun 13. [Epub ahead of print]

Подготовила **Елена Терещенко**

**ЛМЗЕР**

+ Домперидон 30 мг  
Омепразол 20 мг

**ЗНОВУ В УКРАЇНІ!**

**ПРАЦЮЄ ЦІЛОДОБОВО!**



# XVIII Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины: форум, который нас объединяет

7-8 апреля в Киеве на базе Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Научно-медицинского консультативного гастроэнтерологического центра Министерства здравоохранения Украины и Киевского общества гастроэнтерологов состоялся научный симпозиум с международным участием «XVIII Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины». Традиционно организаторами мероприятия выступили сотрудники кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, а его бессменным научным руководителем – заведующая этой кафедрой, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко.

Вот уже 18 лет благодаря проведению этого масштабного форума ведущие украинские и зарубежные ученые, а также практикующие гастроэнтерологи, гепатологи, диетологи, эндоскописты, хирурги, семейные врачи, терапевты и врачи других специальностей собираются вместе для получения новых знаний и обмена опытом. В этом году поделиться клиническим опытом с украинскими специалистами и представить результаты новых исследований приехали ученые из Австрии, Венгрии, Сербии, Чехии, Хорватии и Объединенных Арабских Эмиратов.

Плодотворная работа Школы продолжалась в течение 2 дней. В ходе первого дня состоялось 3 секционных заседания, где обсуждались такие темы, как лечение кислотозависимых заболеваний, пути повышения эффективности терапии заболеваний печени, диагностика и лечение заболеваний кишечника и поджелудочной железы. Во второй день также было проведено 3 секционных заседания, в которых приняли участие зарубежные специалисты; они осветили основные подходы к диагностике и лечению хронических панкреатитов, коморбидной патологии в гастроэнтерологии, а также актуальные проблемы гепатологии. С докладами и лекциями выступили ведущие ученые-клиницисты из Украины (Н.В. Харченко, Ю.М. Степанов, С.М. Ткач, Н.Б. Губергриц, И.Г. Палий, Г.Д. Фаденко, О.Я. Бабак, И.М. Скрыпник, Г.А. Анохина, О.К. Дуда, Т.Д. Звягинцева, О.В. Швец, А.Э. Дорофеев, И.Я. Лопух, М.С. Романенко), Сербии (Т. Милославлевич), Чехии (П. Дите), Хорватии (М. Баник), Австрии (Х. Хаммер, Р. Стауберс) и ОАЭ (Д. Асад).

Также в рамках симпозиума была проведена «Академия здорового питания», на которой главные специалисты в области диетологии и гастроэнтерологии подробно раскрыли такие темы, как влияние нутриентов на эпигеном; современные подходы к использованию отечественных мультипробиотиков в педиатрии; актуальные аспекты коррекции нарушений кальциевого обмена; значение факторов питания в развитии синдрома раздраженного кишечника (СРК); питание в профилактике гипертонической болезни и дислипотеинемии; особенности питания в профилактике и коррекции дисбиотических нарушений; основные ошибки в диетическом питании больных сахарным диабетом; особенности пищевого рациона при хронических панкреатитах; влияние режима питания на показатели энергетического обмена.

Предлагаем вашему вниманию краткий обзор некоторых докладов, прозвучавших в рамках «XVIII Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины». Более подробно они будут освещены на страницах тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология».



**Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепропетровск), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов** представил вниманию аудитории основные положения Киотского глобального консенсуса по *Helicobacter pylori* (*Hp*) ассоциированному гастриту. Главными задачами,

над которыми работали специалисты в рамках этого мероприятия, были создание классификации гастрита и дуоденита, выделение клинических отличий диспепсии, ассоциированной с *Hp*, и функциональной диспепсии, определение диагностических критериев гастрита, а также решение вопросов, врач какой специальности, когда и как должен лечить *Hp*-ассоциированный гастрит.

В результате была предложена классификация гастрита и дуоденита, основанная на этиологии заболевания; *Hp*-ассоциированная диспепсия выделена в отдельную категорию, предложен алгоритм ее диагностики. Для стратификации риска рака желудка была создана система градации, основанная на гистологических критериях. Также было рекомендовано как можно более раннее проведение лечения и эрадикации *Hp* (до развития предопухолевых изменений) с целью минимизации риска более серьезных осложнений инфекции.



**Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины Сергей Михайлович Ткач** выступил с докладом, посвященным практическому выбору ингибиторов протонной помпы (ИПП) с учетом

эволюции лечения кислотозависимых заболеваний. Он подчеркнул, что сегодня ИПП являются одними из наиболее часто используемых препаратов в клинике внутренней медицины. В развитых странах средства этой группы применяют около 5% населения.

Только в США годовой объем продаж ИПП превышает 10 млрд долларов. Такая ситуация объясняется в первую очередь высокой распространенностью кислотозависимых заболеваний. Так, в развитых странах 40-50% всей взрослой популяции регулярно или периодически предъявляют жалобы на изжогу, а 30-35% населения страдает диспепсическим синдромом. За 25 лет клинического применения эффективность и безопасность ИПП были убедительно доказаны, в результате чего некоторые препараты из этой группы даже перешли в разряд безрецептурных. Весомой причиной распространенности ИПП можно назвать обширный список показаний к их применению, которые включают:

- диагностику и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Барретта, включая проведение теста с ИПП;
- лечение пептических язв;
- профилактику и лечение НПВП-гастропатий;
- профилактику образования стрессовых язв;
- эрадикацию хеликобактерной инфекции;
- эмпирическое лечение диспепсии;
- синдром Золлингера – Эллисона и другие редкие гиперсекреторные состояния;
- повышение эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- уменьшение всасывания железа при гемохроматозе.



ИПП являются основными средствами для лечения кислотозависимых заболеваний и *Hp*-инфекции. Назначение препаратов этой группы необходимо проводить дифференцированно, в зависимости от выраженности их кислотоснижающего эффекта, особенностей метаболизма, преимущественных показаний к применению и безопасности. В определенных случаях (НПВП-гастропатии, риск межлекарственных взаимодействий, прием клопидогреля, пожилой возраст) следует назначать наиболее безопасный ИПП, которым сегодня можно считать пантопразол. В случаях, когда у предсказуемо «быстрых метаболизаторов» необходимо достичь быстрого и сильного кислотоснижающего эффекта (при ГЭРБ, пептической язве, эрадикации *Hp*), рекомендуется применение эзомепразола, а при тяжелых рефлюкс-эзофагитах и рефрактерной ГЭРБ целесообразно отдавать предпочтение назначению декслансопразола.



**Заведующая кафедрой внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц** рассказала об особенностях течения гастрита после эрадикации *Hp*. Докладчик напомнила присутствующим, что эрадикация *Hp* – это только один из этапов лечения

пациентов с хеликобактериозом. Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает сразу после элиминации возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года отмечается у 40-60% больных с хроническим гастритом после эрадикации *Hp*. Сохранение воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка в постэрадикационном периоде, в том числе при наличии проявлений диспепсии, в клинике обозначают такими терминами, как «постэрадикационный синдром», «постэрадикационный гастрит», «экс-хеликобактерный гастрит». Актуальность проблемы постэрадикационного гастрита подтверждается тем, что у детей с эрозивным и неэрозивным гастритом, гастродуоденитом, а также после эрадикационной терапии в течение 6 лет сохранялись гистологические признаки воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, выявленные до лечения, причем выраженность этих признаков в ряде случаев возрастала. У взрослых наличие гистологически подтвержденного гастрита наблюдали в течение года после эрадикации *Hp*.

Таким образом, после эрадикации *Hp* необходимо осуществлять длительное наблюдение за состоянием здоровья пациента. Также персонализированный подход к лечению больных в зависимости от особенностей клинических проявлений должен предусматривать курсы цитопротекторной терапии для защиты клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита. В случаях атрофии слизистой оболочки желудка для устранения симптомов постпрандиального дистресс-синдрома целесообразно назначать препараты, стимулирующие желудочную секрецию.





**Директор ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеенко** представила доклад «Антихеликобактерная терапия в Украине. Результаты исследований». Она сообщила о том, что Европейская группа по изучению *Нр*, основанная в 1987 г., еще несколько лет назад выступила инициатором проекта создания европейской базы данных систематической регистрации большой и репрезентативной выборки из рутинной клинической практики европейских гастроэнтерологов с целью изучения контроля инфекции *Нр* и разработки наиболее эффективных схем диагностики и лечения. Украина также присоединилась к этому проекту.

Эффективность антихеликобактерной терапии (АХБТ) зависит от таких факторов, как правильность выбора схемы лечения и дозирования препаратов, приверженность больных к терапии и их индивидуальная восприимчивость. Для достижения гарантированного эффекта АХБТ должна проводиться в соответствии с международными консенсусами — с использованием таких лекарственных средств, эффективность и безопасность которых убедительно подтверждены с позиций доказательной медицины.

Г.Д. Фадеенко поделилась с участниками форума результатами проведенного на базе ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» исследования, целью которого являлась оценка приоритетности и эффективности АХБТ. Было установлено, что включение в схемы эрадикации висмута трикалия дицитрата (ВТД) обеспечивает ее эффективность на уровне >90%, что подчеркивает актуальность данного способа оптимизации АХБТ как при первичном, так и при повторном курсе эрадикации *Нр*. Включение препаратов ВТД в схему стандартной тройной терапии у больных с хроническим атрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки повышает эффективность лечения и снижает риск развития нежелательных реакций. Эффективность и безопасность схем эрадикации, включающих ВТД, позволяют рекомендовать их в качестве АХБТ первой линии.

#### Академия здорового питания

Живой интерес участников Школы вызвала секция под названием «Академия здорового питания», и это закономерно — ведь необходимо признать, что осведомленность практикующих врачей о подходах к организации рационального питания здоровых лиц, а также пациентов с теми или иными заболеваниями пищеварительного тракта и других органов и систем организма все еще является недостаточной. Участие в работе «Академии здорового питания» предоставило специалистам уникальную возможность существенно расширить свои знания по диетологии и получить ценные практические рекомендации от ведущих отечественных и зарубежных экспертов в данной области. В рамках этой секции прозвучало множество интересных докладов, с некоторыми из которых мы предлагаем нашим читателям ознакомиться в этом обзоре.



О проблеме коррекции нарушений кальциевого обмена, с которой сегодня сталкиваются в своей практике врачи различных специальностей, подробно рассказала **главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО**

**им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.**

— По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2010), по своей распространенности и значимости проблема остеопороза стоит на 4-м

месте после ССЗ, злокачественных новообразований и травм. Остеопороз — это хроническое прогрессирующее системное заболевание костной ткани, характеризующееся снижением ее минеральной плотности с нарушением микроархитектоники кости и усилением ее хрупкости. Костная ткань состоит из 2 основных видов клеток: остеобластов, которые синтезируют межклеточный матрикс и затем превращаются в остециты, и остеокластов, функция которых заключается в резорбции старой костной ткани.

Кальциевый обмен во многом зависит от того, сколько и какой именно кальция (Ca) человек получает с пищей, а также от его всасывания и скорости «вымывания» из костей. Интересно, что с недостаточностью Ca в организме ассоциированы не только такие заболевания, как рахит, остеопороз, ССЗ, но и определенные изменения психоэмоциональной сферы, в частности повышенная раздражительность.

Несмотря на то что Ca присутствует практически во всех продуктах питания, чаще всего человек недополучает этот макроэлемент. С целью сохранения кальциевого гомеостаза на фоне дефицита Ca в рационе усиливается его «вымывание» из костей, чтобы в крови поддерживалась стабильная концентрация данного макроэлемента. В среднем человеку необходимо потреблять 800 мг кальция в сутки, а беременным — 0,8-1,5 г/сут, так как при гестации рацион должен покрывать потребность в кальции и материнского организма, и плода.

Абсорбция Ca из кишечника в кровь в детском возрасте максимальная — 70%, с возрастом эта способность снижается до 30-40%, а в некоторых случаях — до 5%. Чем больше организм накопил Ca в детстве, тем меньше риск нарушения кальциевого обмена с возрастом. Во второй половине жизни процесс резорбции костной ткани становится очень активным: после 40 лет резорбируется 0,5-1% костной ткани в год, а после 50 лет — 3-5%.

Для поддержания кальциевого гомеостаза, помимо достаточного поступления Ca с пищей, также необходим витамин D, отвечающий за образование в почках и печени гормоноподобного вещества — витамина 1,25-диокси-D<sub>3</sub>, который обеспечивает абсорбцию Ca в кишечнике. Основным стимулом для выработки эндогенного витамина D является солнечный свет, в пасмурное время года компенсировать его недостаток можно 1-2 каплями витамина D<sub>3</sub>, принимаемыми несколько раз в неделю.

Также для поддержания нормального кальциевого гомеостаза важно отсутствие почечной патологии, так как в этом случае уменьшается образование 1,25-диокси-D<sub>3</sub> и усиливается экскреция Ca с мочой. Не меньшее значение имеют также сохраненная внешнесекреторная функция поджелудочной железы, полноценное белковое питание и достаточная кислотность желудочного сока. Обязательным условием сохранения кальциевого гомеостаза является здоровая микрофлора кишечника.

Нарушению кальциевого гомеостаза способствуют такие диетические факторы, как употребление большого количества соли и белковой пищи, избыток в рационе пищевых волокон, так как они приводят к увеличению экскреции Ca с мочой. При нарушении кальциевого обмена также не рекомендуется употреблять продукты, богатые фосфатами (мясо, томаты, кукуруза, грибы), так как фосфор является антагонистом Ca. В результате взаимодействия этих двух элементов образуется нерастворимая соль кальция — гидроксипатит, который считается мощным сорбентом.

Для сохранения нормального кальциевого обмена важно в достаточном количестве употреблять пищу, богатую кальцием, а также продукты с умеренным или низким соотношением фосфора и Ca (от 6:1 до 1:1). К последним относятся макароны, рис, соя, перец, баклажаны, яйца, хлеб, овощи и молочные продукты. При нарушении кальциевого обмена и предрасположенности к остеопорозу обязательно нужно включать в рацион рыбий жир, яйца, печень, молочные продукты и овощи, а потребление соли, мяса, отрубей и хлеба с отрубями лучше исключить или ограничить. Сегодня в распоряжении врачей также имеется большое количество препаратов кальция, и их выбор должен зависеть от потребностей организма больного в кальции и способности его усваивать.

**Доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика (г. Киев) Галина Анатольевна Анохина** представила доклад «Влияние некоторых нутриентов на эпигеном: чего можно достичь?».



— Если прошлое столетие можно назвать столетием генетики, то нынешнее — столетием эпигенетики. Для многих практических врачей, не занимающихся непосредственно этим вопросом, понятия «генетика» и «эпигенетика» остаются не совсем ясными. Эпигенетика отвечает за то, каким образом генетическая информация реализуется в клетках (то есть

за изменения экспрессии генов и/или фенотипа клеток). Ген может находиться в двух состояниях — «включенном» и «выключенном». Эпигенетические изменения не затрагивают структуру ДНК, а модифицируют активность определенных генов. Эпигеном формирует стабильные свойства клеток с целью адаптации к постоянно изменяющимся условиям внешней среды (отвечает за долговременную адаптацию). Например, эпигеном новорожденного зависит от образа жизни матери в период кормления и, особенно, в период беременности.

На эпигеном влияет множество факторов, в частности питание, прием лекарственных препаратов и психоактивных веществ, микробиом, физические нагрузки, токсические химикаты, наличие различной патологии, психологический и социально-экономический статус, социальные взаимодействия, климатические факторы и др. На геномное здоровье влияют ядерная и митохондриальная ДНК, взаимодействие генов, эпигенетические факторы и факторы внешней среды.

Существует 3 основных механизма регуляции эпигенома: метилирование ДНК, химическая модификация гистонов (белков в составе хромосом) и образование регуляторных некодирующих микроРНК (R.A. Waterland et al., 2007). Наиболее изученным из них сегодня является метилирование ДНК; его функция заключается в активации либо инактивации определенного гена. При участии фермента ДНК-метилтрансферазы метильные группы S-аденозил-L-метионина прикрепляются к одной из «букв» генетического «текста» — цитозину. Метилирование цитозина промоторной части гена приводит к подавлению транскрипции (ген «выключен»). Чем больше генов инактивировано, тем меньше у клеток возможностей для «маневров».

После оплодотворения яйцеклетки происходит ее тотальное деметилирование, которое быстро сменяется активным метилированием *de novo*. В процессе развития и клеточной дифференциации происходит метилирование одних генов и деметилирование других. Это свидетельствует о том, что в какой-то момент оплодотворения с яйцеклетки «стирается» вся материнская информация, и она может быть потенциально улучшена, то есть ребенок может родиться без склонностей к заболеваниям, которые были у матери. Данная возможность была продемонстрирована в ходе экспериментальных исследований, проведенных в США. Так, R.A. Waterland и соавт. в 2007 г. во время экспериментов радикально изменили фенотип трансгенных мышей, носителей мутантного гена агути, имеющих золотистый окрас шерсти, склонных к ожирению, развитию сахарного диабета и рака. В результате добавления в пищу самкам-агути за 2 нед до оплодотворения и во время беременности донаторов метильных групп (витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, бетаина и холина) у них рождались мышата с обычным бурым окрасом. В течение всей жизни эти мыши имели нормальную массу тела; кроме того, риск развития у них сахарного диабета и рака не превышал среднестатистические показатели. Таким образом, изменение материнского рациона на уровне эпигенетической регуляции (метилирование ДНК) «выключило» дефектный ген.

В настоящее время рождается очень много детей с различной врожденной патологией, и одной из причин этого является дефицит фолатов в организме

Продолжение на стр. 8.



## XVIII Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины: форум, который нас объединяет

Продолжение. Начало на стр. 6.

будущей матери. В частности, известно, что дефицит фолиевой кислоты приводит к формированию дефектов нервной трубки; кроме того, от этого витамина зависит метаболизм гомоцистеина. Обогащение рациона питания донаторами метильных групп (холин, метионин, фолиевая кислота, бетаин, витамины B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>) позволяет избежать возрастного гипометилирования ДНК. Нормализовать свой рацион питания и обогатить его этими элементами женщине, планирующей беременность, нужно как минимум за полгода-год до предполагаемого зачатия.

Еще одной значимой проблемой, влияющей на эпигеном, является дефицит йода в организме. В Украине дефицит этого микроэлемента отмечается у 78% беременных (Б.М. Венцовский, В.В. Фадеев, 2011). Во время гестации в период до 16 нед дифференциация и развитие центральной нервной системы (ЦНС) осуществляются только благодаря нормальному содержанию йода и тиреотропного гормона в организме будущей матери. При йододефиците у плода отмечается нарушение формирования мозговых структур. В большинстве стран мира йод и фолиевую кислоту добавляют в соль и муку, то есть в продукты, которые употребляет все население. Так как в Украине проблема дефицита этих микроэлементов у беременных чрезвычайно актуальна, рекомендуется использовать диетические добавки и лекарственные препараты, содержащие калия йодид и фолиевую кислоту.

Нутриентами, имеющими особое значение с точки зрения эпигенетики, также являются  $\omega_3$ -полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega_3$ -ПНЖК), в частности докозагексаеновая кислота.  $\omega_3$ -ПНЖК активно аккумулируются в ЦНС с 30-й недели беременности и до 3-го месяца жизни новорожденного и влияют на развитие мозга, ЦНС и органа зрения (N. Sadli et al., 2012; M.D. Niculescu et al., 2013). Продукты, обогащенные  $\omega_3$ -ПНЖК, должна употреблять каждая беременная, так как достаточное содержание этих кислот в материнском молоке способствует улучшению умственных способностей и нормальному развитию интеллекта ребенка (D. Martino et al., 2014). Источником  $\omega_3$ -ПНЖК являются продукты питания только животного происхождения, при этом их содержание наиболее высоко в рыбьем жире.

Не меньшее значение для нормального развития и жизнедеятельности организма имеет и L-карнитин. Он улучшает энергетическое обеспечение клеток, уменьшает нагрузку на антиоксидантную систему, выводит токсические вещества из клеток и митохондрий, а также оптимизирует процессы клеточного обмена. L-карнитин целесообразно вводить в рацион при такой патологии, как врожденная недостаточность карнитина, болезни печени (в том числе неалкогольный стеатогепатит), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), синдром хронической усталости, почечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания, глаукома, диабетический кетоацидоз, ожирение, дислипидемии, бесплодие. Кроме того, применение L-карнитина полезно при активных занятиях спортом и состояниях после перенесенных хирургических вмешательств (J. Miguel-Carrasco et al., 2008).

Таким образом, необходимо помнить о том, что от поступления в организм всех необходимых веществ зависит его нормальное развитие и жизнедеятельность. Кроме того, от образа жизни и питания родителей зависит также здоровье будущих поколений.

О значении факторов питания в развитии СРК рассказала заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева.

— СРК рассматривают как многофакторное расстройство, к формированию которого приводит комплексное взаимодействие факторов как со стороны



Е.А. Mayer, K. Tilisch, 2011; A.C. Villani et al., 2011).

Исследования последних десятилетий показали, что продукты питания содержат природные компоненты, не только обладающие пищевой ценностью для организма, но и регулирующие его многочисленные функции. Пищевые продукты подчас выступают в роли триггеров обострения СРК. Около 20-70% больных с СРК связывают ухудшение симптомов с употреблением определенной пищи (Sh. Eswaran et al., 2011; M. El-Salhy, D. Gundersen, 2015).

На эндокринных клетках расположены специальные рецепторы, определяющие наличие специфических компонентов пищи, pH и осмолярность содержимого тонкой кишки. При этом путем изменения высвобождения пептидов и других сигнальных молекул активируются нейрогенные и гормональные пути, влияющие на сенсорные функции желудочно-кишечного тракта (Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, 2014).

Также стоит помнить об отрицательном воздействии продуктов, которое реализуется вследствие ферментации с избыточным образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и газов, посредством влияния на состав микробиоты и энтероэндокринные клетки, а также за счет повышения содержания биогенных аминов (Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова, 2015). Кроме того, нужно учитывать, что плохая переносимость отдельных компонентов пищи при СРК опосредована не токсическими или иммунными механизмами, а воздействием биологически активных веществ, непосредственно входящих в состав пищи, или метаболитов, образующихся под влиянием кишечной микрофлоры (M. El-Salhy, D. Gundersen, 2015).

В настоящее время выделяют 3 специфические группы пищевых веществ, которые доказанно или

организма пациента, так и со стороны окружающей среды, включая характер питания. В развитии СРК принимают участие нарушения моторики, изменения в оси «головной мозг — кишечник», генетические факторы, изменения функции кишечника и микробиома, иммунологическая дисрегуляция и психосоциальные факторы (M.T. Bailey et al., 2011;

Исследования последних десятилетий показали, что продукты питания содержат природные компоненты, не только обладающие пищевой ценностью для организма, но и регулирующие его многочисленные функции. Пищевые продукты подчас выступают в роли триггеров обострения СРК. Около 20-70% больных с СРК связывают ухудшение симптомов с употреблением определенной пищи (Sh. Eswaran et al., 2011; M. El-Salhy, D. Gundersen, 2015).

На эндокринных клетках расположены специальные рецепторы, определяющие наличие специфических компонентов пищи, pH и осмолярность содержимого тонкой кишки. При этом путем изменения высвобождения пептидов и других сигнальных молекул активируются нейрогенные и гормональные пути, влияющие на сенсорные функции желудочно-кишечного тракта (Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, 2014).

Также стоит помнить об отрицательном воздействии продуктов, которое реализуется вследствие ферментации с избыточным образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и газов, посредством влияния на состав микробиоты и энтероэндокринные клетки, а также за счет повышения содержания биогенных аминов (Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова, 2015). Кроме того, нужно учитывать, что плохая переносимость отдельных компонентов пищи при СРК опосредована не токсическими или иммунными механизмами, а воздействием биологически активных веществ, непосредственно входящих в состав пищи, или метаболитов, образующихся под влиянием кишечной микрофлоры (M. El-Salhy, D. Gundersen, 2015).

В настоящее время выделяют 3 специфические группы пищевых веществ, которые доказанно или



предположительно способны вызывать развитие интестинальных симптомов у пациентов с СРК (С.М. Ткач, А.К. Сизенко, 2013):

- пищевые ферментированные олиго-, ди-, моносахариды и полиолы (обозначаемые англоязычным термином FODMAP — Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides And Polyol), вызывающие растяжение кишечного просвета за счет усиления газообразования;

- химические компоненты пищи, потенциально стимулирующие энтерическую нервную систему (ЭНС);

- глютен, который может вызывать интестинальные проявления у пациентов без целиакии с вовлечением механизмов, пока остающихся неизвестными.

**Первая стратегия** — воздействие на растяжение кишечного просвета путем ограничения употребления или исключения из рациона пищевых FODMAP — группы плохо всасываемых короткоцепочечных углеводов, которые активно ферментируются в присутствии кишечной микрофлоры, что может сопровождаться повышенной продукцией КЖК.

КЖК регулируют проницаемость кишечного барьера, перистальтическую активность и кишечную секрецию. Ферментование КЖК сопровождается газообразованием, притоком жидкости в просвет кишки с последующим ее растяжением и усилением перистальтики с вовлечением в процесс дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишки (Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова, 2015; С.М. Ткач, 2013).

FODMAP вызывают появление симптомов СРК не только за счет ферментации сахаридов в толстой кишке, но и вследствие изменений состава кишечной микрофлоры и функции энтероэндокринных клеток, которые поддерживают регуляцию *Clostridium* кластера XIVa, продуцирующего бутират, и обитают в слизи *Akkermansia muciniphila*, уменьшая в то же время содержание *Ruminococcus* (Е.Р. Halmos, 2015; Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова, 2015).

Причины, обуславливающие неадекватную абсорбцию FODMAP, связаны со следующими факторами (Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, 2014):

- отсутствием внутрипросветных кишечных ферментов, способных к гидролизу гликозидных связей, содержащихся в углеводах;

- отсутствием / низкой активностью ферментов щеточной каемки (лактазы);

- недостаточной эффективностью эпителиальных белков-транспортеров GLUT-2, GLUT-5.

Современные исследования показали, что соблюдение диеты с пониженным содержанием FODMAP приводит к улучшению состояния энтероэндокринной системы желудка и кишечника (A. March et al., 2015; E.P. Halmos et al., 2014). Также в рандомизированных контролируемых исследованиях было продемонстрировано значительное улучшение общей симптоматики, уменьшение выраженности абдоминальной боли и вздутия у больных с СРК. Однако на сегодня нет официальных сообщений о безопасности долгосрочного ограничения приема FODMAP. Все ограничительные диеты имеют достаточно высокий риск перехода в нутриционно-неадекватные. При этом диета с низким содержанием FODMAP не повлечет изменения пищевой ценности рациона, поскольку она не поощряет исключение в рационе целых групп продуктов питания, а лишь предусматривает замену определенной пищи альтернативной (J. Yang et al., 2014).

**Вторая стратегия** — воздействие на химические компоненты пищевых продуктов. Потенциальные биологически активные химические вещества содержатся в большинстве видов пищи: салицилатах, аминах и глутаматах, пищевых добавках, бензоатах, сульфитах и нитратах, используемых в качестве консервантов и красителей (С.М. Ткач, А.К. Сизенко, 2013). Пищевые химические вещества являются основными афферентными стимулами ЭНС. На фоне висцеральной гиперчувствительности нормальная физиологическая стимуляция такими химическими веществами может приводить к формированию гипертрофированных эффекторных реакций (растяжение просвета кишечника). Химические вещества пищи сами по себе также могут быть причиной висцеральной гиперчувствительности.



**Третья стратегия** — воздействие на глютен. Непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ) — это развитие желудочно-кишечных и внекишечных проявлений по типу СРК-подобных симптомов, разрешающихся на фоне безглютеновой диеты и рецидивирующих при переходе на привычное питание.  $\alpha$ -глиадин (фрагмент глютена) способен повышать проницаемость кишечного барьера и проникать в подслизистый слой, где вызывает воспаление низких градаций. Характер симптомов при НГБЦ и СРК сходен. Распространенность НГБЦ в популяции составляет 0,5–6% (A. Sapone et al., 2011; Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова, 2015).

Доказательства существования НГБЦ были получены в двойном слепом рандомизированном исследовании с применением диеты с низким содержанием FODMAP и глютена у 34 пациентов с исключенным диагнозом целиакии, но наличием СРК. Симптомы у этих больных значительно улучшились на фоне безглютеновой диеты (J.R. Biesiekierski, 2011). При НГБЦ часто (до 50% случаев) выявляются антитела к глиадину IgG/IgA и HLA DQ2 и DQ8. Антитела к тканевой трансглутаминазе и деамидированным фрагментам глиадина не обнаруживаются (A. Carroccio et al., 2012).

Особое значение имеет взаимосвязь питания и кишечной микрофлоры. Последняя играет важную роль в регуляции перистальтики, секреции, висцеральной чувствительности и проницаемости кишечного барьера. Микроорганизмы вырабатывают сигнальные молекулы — пептиды, амины и спирты, — воздействующие на нервные окончания и энтероэндокринные клетки. При СРК имеют место нестабильность состава микробиоты при нутритивной коррекции, снижение микробного разнообразия и изменение содержания видов *Bacteroides* и *Firmicutes*. Степень дисбиоза при СРК зависит от характера питания. При СРК пробиотики улучшают переносимость пищи, богатой FODMAP (Y.A. Poluektova, 2014; R. Diaz Heijtz et al., 2011).

Таким образом, старые истины лечебного питания сегодня переживают новое рождение. Индивидуально подобранная диета занимает важнейшее место в лечении СРК и, безусловно, во многих случаях способна снизить потребность в лекарственной терапии. Диета с низким содержанием FODMAP оказывается более эффективной, чем стандартные диетические рекомендации для контроля симптомов СРК.



**Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Диетология», доцент кафедры внутренней медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец** представил доклад «Питание в профилактике артериальной гипертензии и дислипотеинемий».

— В 2014 г., по данным ГУ «Государственный центр медицинской статистики МЗ Украины», в нашей стране от ССЗ и цереброваскулярной патологии умерли 265 тыс. больных. По этому показателю Украина заняла первое место в Европе. Особую настороженность специалистов вызывает распространение метаболического синдрома (МС). По данным ВОЗ за 2014 г., в нашей стране повышенное артериальное давление наблюдалось у 54,2% мужчин и 53,1% женщин, избыточная масса тела — у 50,5 и 56%, ожирение — у 15,9 и 25,7% мужчин и женщин соответственно.

МС ассоциирован с избыточной массой тела/ожирением, предиабетом, прегипертензией и дислипидемией. При этом патологическом состоянии наблюдается активация воспалительных процессов и свертывающей системы крови, что может проявляться повышением уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена. Жировая болезнь печени встречается более чем у половины пациентов с МС, который увеличивает риск фиброза печени в  $\geq 3,5$  раза (G. Marchesini et al., 2003).

Последствиями МС являются сахарный диабет (ОР — 3,53) (E.S. Ford), ССЗ (ОР — 1,53–2,18) (A.S. Gami, 2008), цирроз печени, хронические заболевания почек, поликистоз яичников, апноэ и другие нарушения сна, гиперурикемия и подагра.



Лечение МС базируется на 4 принципах:

- устранение факторов риска (курение, алкоголь, нездоровое питание, низкая физическая активность);
- коррекция избыточной массы тела и лечение ожирения;
- нормализация артериального давления;
- коррекция дислипидемии.

Несмотря на существование большого количества препаратов, эффективных при вышеперечисленных патологиях, в случае развития МС на первом этапе необходимо рекомендовать использовать все способы немедикаментозного решения проблемы (в частности, отказ от курения, употребления алкоголя, повышение физической активности и нормализация рациона питания).

Стоит отметить, что большинство украинцев не придерживаются принципов правильного питания. В рационе часто преобладает пища с избыточной калорийностью, технологически обработанные продукты с высоким содержанием сахара, насыщенных жиров и трансжиров (хлеб, колбасы, кондитерские изделия), калорийные напитки с низкой пищевой ценностью (лимонады, соки). Негативно сказывается на состоянии здоровья недостаточное употребление натуральных продуктов, овощей, фруктов, цельных злаков, орехов, рыбы, морепродуктов, нежирных и несладких молочных продуктов. Кроме того, отрицательное влияние оказывают отсутствие режима питания, привычка «перекусывать» и есть в спешке. Модель здорового питания подразумевает употребление в пищу овощей, фруктов, цельных злаков и полноценных белков.

Стратегия снижения избыточной массы тела включает 4 компонента: хирургические методы, медикаментозную терапию, физическую активность и низкокалорийную диету. При этом пациентам важно объяснить, что ни хирургические методы, ни лекарственная терапия не окажут ожидаемого эффекта при отсутствии адекватной физической активности и несоблюдении диеты.

В самое крупное из проведенных до настоящего времени исследований включили 811 пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Участников рандомизировали на 4 группы, каждой из которых была назначена диета в зависимости от макронутриентного состава с низким или высоким содержанием жира (от 20 до 40%); с содержанием углеводов: 35, 45, 55 или 65% и со средним или высоким содержанием белка (15–25%) (F.M. Sacks, G.A. Bray et al., 2009). Через 6 мес среднее снижение массы тела у пациентов всех групп составило 6 кг, а через 3 года — 3–4 кг, причем этот показатель был примерно одинаковым во всех группах.

Несмотря на то что в краткосрочной перспективе низкоуглеводная диета имеет наибольшую эффективность в снижении массы тела, в долгосрочной перспективе ее преимущества не были установлены. Таким образом, основой эффективности диеты является дефицит калорий и приверженность пациентов к ее соблюдению, состав диеты при этом имеет второстепенное значение.

Для снижения массы тела необходимо уменьшить калорийность потребляемых продуктов в целом, а также количество технологически обработанной пищи, сахара, изделий из муки высшего сорта, насыщенных жиров, трансжиров, алкоголя и калорийных напитков. Заменить «вредную» пищу следует овощами, фруктами, орехами, бобовыми, цельными злаками, молочными продуктами низкой жирности.

Для коррекции дислипидемии необходимы следующие изменения рациона питания:

- снизить потребление насыщенных жиров и  $\omega_6$ -ПНЖК;
- ограничить употребление простых углеводов и продуктов с высоким гликемическим индексом;
- исключить трансжиры;
- увеличить количество потребляемых  $\omega_3$ -ПНЖК;
- отдавать предпочтение вегетарианской пище для оптимизации влияния на состав и функцию кишечного микробиома.

С целью профилактики и лечения артериальной гипертензии европейские и американские экспертные группы рекомендуют изменить систему питания с учетом следующих принципов (A.V. Chobanian, G.L. Bakris et al., 2003):

- существенное сокращение потребления соли;
- снижение употребления алкоголя;
- снижение в рационе доли технологически обработанных продуктов;
- увеличение употребления овощей, фруктов, бобовых, орехов и обезжиренных молочных продуктов;
- более частое потребление продуктов, богатых калием и кальцием;
- увеличение доли продуктов, содержащих растительные пищевые волокна;
- регулярное поступление с пищей  $\omega_3$ -ПНЖК;
- увеличение употребления растительных и молочных белков.

Также необходимо выработать полезные пищевые привычки:

- снизить скорость употребления пищи (длительность основного приема пищи должна составлять 20–30 мин);
- принимать пищу только в специально отведенных местах;
- пить воду или другие некалорийные напитки перед едой и во время приема пищи;
- стараться употреблять пищу в кругу семьи.

МС является предвестником ССЗ и сахарного диабета, представляющих основную угрозу жизни и здоровью жителей стран Европы, в том числе Украины. Для предотвращения развития заболеваний, ассоциированных с данным синдромом, необходимо снизить влияние основных факторов риска. Здоровое питание, достаточная физическая активность, контроль и нормализация массы тела, употребление специальных продуктов и диетических добавок с  $\omega_3$ -ПНЖК позволяют справиться с основными компонентами МС.

Подготовила **Катерина Васютина**





# Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів  
для відновлення клітин печінки\*



ПО **2** капсули  
під час їди\*\* **3** рази  
на добу **3** місяці<sup>1</sup>



[www.essentiale.ua](http://www.essentiale.ua)

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

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



З М І С Т

ГЕПАТОЛОГІЯ

**В поисках идеального гепатопротектора** ..... 3

**51-й Международный конгресс EASL:**

**новые горизонты гепатологии**

Н.В. Харченко, О.Б. Дынник, Г.А. Анохина ..... 16-18

**Новое в профилактике, диагностике**

**и лечении желчнокаменной болезни**

М.Б. Щербинина ..... 28-29

**Профілактика прогресування неалкогольної**

**жирової хвороби печінки**

Г.Д. Фадєєнко, Я.В. Нікіфорова ..... 51-53

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

**Особенности харчування та замісна ферментна терапія**

**при хронічних панкреатитах**

І.Я. Лопух ..... 15

**Хронічний панкреатит:**

**загадковий процес невизначеного патогенезу**

Т. Milosavljevic, P. Dite, M. Banic et al. .... 22-23

**Факторы риска развития заболеваний**

**поджелудочной железы и их коррекция**

Г.Д. Фадєєнко ..... 33

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

**Лечение микроскопического колита:**

**обзор клинических рекомендаций**

Т.А. Соломенцева ..... 38-39

**Топическому стероиду подвластно многое**

В.А. Бурковская ..... 40-42

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

**Сучасна лабораторна діагностика**

**вірусних гепатитів**

В.С. Копча, О.Я. Кадубець ..... 58



III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС  
З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ  
06.10.16 - 07.10.16 КИЇВ

Шановні колеги!

**6-7 жовтня** у м. Києві відбудеться  
**III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ**,  
який стане однією із найбільших наукових подій 2016 року.

До участі в роботі Конгресу запрошуємо лікарів загальної практики / сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів, педіатрів, інфекціоністів, хірургів, онкологів, анестезіологів, трансфузіологів і докторів інших спеціальностей, а також медичних сестер. У роботі Конгресу візьмуть участь провідні вчені та головні спеціалісти усіх рівнів практичної медицини з України, ближнього та дальнього зарубіжжя.

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНГРЕСУ:

1. Сучасні досягнення та принципи інтенсивної інфузійної терапії.

2. Актуальні питання інфузійної терапії в різних галузях медицини:

  - на етапах медичної евакуації поранених;
  - в терапії болю;
  - в терапії інтоксикаційного синдрому;
  - при корекції порушень мікроциркуляції;
  - при септичних і критичних станах.
3. Інфузійна антибіотикотерапія.

4. Експериментальна та промислова трансфузіологія.

5. Посттрансфузійні реакції, побічні реакції та ускладнення інфузійної терапії.

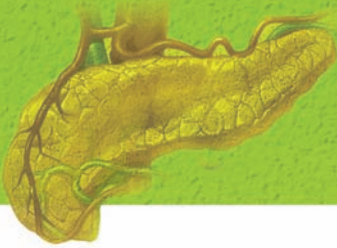
on-line реєстрація  
[www.infusiontherapy.org](http://www.infusiontherapy.org)

При реєстрації до 30.06.2016  
**ЗНИЖКА 50%** на участь у Конгресі

ТЕЛЕФОН ГАРЯЧОЇ ЛІНІЇ:  
**0800-400-405**  
Дзвінки зі стаціонарних та мобільних телефонів у межах України безкоштовні

ОРГКОМІТЕТ КОНГРЕСУ:  
ДУ «Національний Інститут патології  
крові та трансфузійної медицини  
АМН України»  
79044, м. Львів  
вул. Генерала Чупринки, 45





Пангрол® 10000  
Пангрол® 25000  
Порошок з підшлункових залоз свиней



«Ефективний ферментний препарат,  
який відповідає сучасним вимогам»<sup>1</sup>

UA\_Pangrol-04-2015\_V1\_LPrint. Затверджено до друку 20.04.2015.



-  Сучасний поліферментний препарат<sup>1</sup>
-  Високий вміст панкреатичних ферментів в оптимальному співвідношенні<sup>1</sup>
-  Містить свинячий панкреатин<sup>2</sup>
-  Без жовчі<sup>2</sup>



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

**Інструкція для медичного застосування препарату (скорочена) ПАНГРОЛ® 10000/ПАНГРОЛ® 25000**  
**Склад лікарського засобу:** діюча речовина: Пангрол® 10000 має ліполітичну активність 10000 ОД Є.Ф., амполілітичну активність 500 ОД Є.Ф., протейолітичну активність 1250 ОД Є.Ф.; Пангрол® 25000 має ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., амполілітичну активність 1250 ОД Є.Ф., протейолітичну активність 1250 ОД Є.Ф.  
**Лікарська форма.** Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками.  
**Показання для застосування.** Недостатність екзокринної функції підшлункової залози у дорослих і дітей, яку спричиняють різні захворювання, у тому числі нижченаведені: хронічний панкреатит; муковісцидоз; панкреатектомія; гастректомія; рак підшлункової залози; операції з накладанням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад, гастроентеростомія за Білльотом II); обструкція панкреатичної або загальної жовчної протоки (наприклад, пухлиною); синдром Швахмана-Даймонда; гострий панкреатит з моменту переведення хворого на ентеральне харчування та інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози.  
**Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину, виробленого з підшлункових залоз свиней, або до інших компонентів препарату. Відомо гіперчутливість до м'яса свиней.  
**Спосіб застосування та дози (скорочена, дивись повну інструкцію з медичного застосування).**  
Дозування препарату визначається індивідуально для кожного пацієнта залежно від ступеня порушення травлення та складу їжі. Для індивідуального підбору доз існує два види дозування препарату – Пангрол® 10000 та Пангрол® 25000. Рекомендована початкова доза становить 10000-25000 ОД Є.Ф. на прийом їжі, для чого застосовують 1-2 капсули препарату Пангрол® 10000 (10000-20000 ОД Є.Ф., пілази) або 1 капсулу препарату Пангрол® 25000 (25000 ОД Є.Ф., пілази).  
**Побічні ефекти.** Розлади травного тракту. Часто: метеоризм, блювання, запор.  
Повний перелік побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату від 20.11.14 № 873 Р.Л. № UA/6763/01/01 Пангрол® 10000, № UA/6763/01/02 від 20.11.14 № 873 Пангрол® 25000.  
**Виробник:** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина  
**Категорія відпуску.** Без рецепта  
За детальну інформацію звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату від 20.11.14 № 873 Р.Л. № UA/6763/01/01 Пангрол® 10000, № UA/6763/01/02 від 20.11.14 № 873 Пангрол® 25000.  
**Представництво виробника в Україні** – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
**Адреса:** м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

1. Адаптовано з Ткан С.М. Современные стратегии ведения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. // Здоровье Украины. Версия 2013. 32-34  
2. Інструкція для медичного застосування препарату Пангрол® 10000/Пангрол® 25000



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# Діагностика та корекція зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози: сучасний стан питання

7-8 квітня в м. Києві відбулася XVIII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України за участю провідних вітчизняних фахівців під керівництвом головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія», члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Наталії В'ячеславівни Харченко, а також практикуючих лікарів. Важливі питання сучасної гастроентерології і гепатології обговорювалися в рамках кількох секцій: «Проблемні питання лікування кислотозалежних захворювань», «Захворювання печінки. Шляхи підвищення ефективності лікування», «Захворювання кишечника й підшлункової залози», «Діагностика і лікування хронічного панкреатиту», «Коморбідна патологія в гастроентерології» та ін.



Патологія підшлункової залози (ПЗ) посідає особливе місце серед хвороб органів травлення. Останнім часом захворюваність на хронічний панкреатит значно зросла, особливо серед осіб молодого й середнього віку, що зумовлює втрату працездатності й інвалідизацію хворих унаслідок рецидивного перебігу й розвитку функціональної недостатності ПЗ (С.М. Чуклин, Я.Р. Дутка, 2009). У зв'язку з цим актуальною виявилася доповідь головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Дієтологія», доцента кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидата медичних наук Олега Віталійовича Швеця, присвячена сучасним методам діагностики порушень зовнішньосекреторної функції ПЗ і можливості замісної ферментної терапії (ЗФТ).

— ПЗ — один із ключових органів травної системи. Вона секретує приблизно 1,5 л/добу багатого ферментами соку (у нормі — прозорий безбарвний ізотонічний секрет, який має лужну реакцію). Його склад значно варіює у базальну й стимульовану фази травлення. Натще (у базальну фазу) панкреатичний сік містить багато білка й бікарбонати в концентрації 80 мг-екв/л. Стимуляція ПЗ (під час прийому їжі) супроводжується підвищенням секреції води і бікарбонату до 120 мг-екв/л, що створює умови для нейтралізації та оптимального перетравлення шлункового вмісту, який надходить у дванадцятипалу кишку. Панкреатична секреція відбувається під впливом нервових впливів і за участю гормонального механізму. Ключовими гормонами є секретин і холецистокінін, їх продукція часто регулюється механізмами зворотного зв'язку.

Відомо, що ПЗ має досить значний функціональний резерв. Клінічно явна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ) розвивається у разі заміщення сполучною тканиною 90% ацинусів. Проте її перші ознаки, зокрема порушення нутритивного статусу, можуть виникати набагато раніше. Зміст панкреатичної ліпази в панкреатичному соку в десятки разів перевищує добову потребу, тому клінічні прояви мальдигестії (недостатності перетравлення жирів і білків), стеаторея і втрата ваги виникають лише в разі значного (>90%) зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ. Провідними причинами розвитку ЗНПЗ є гострий і хронічний панкреатит, муковісцидоз, рак ПЗ, цукровий діабет (1 типу — 40-80% хворих, 2 типу — 15-50%), панкреатектомія, гастректомія, панкреатодуоденектомія, целиакія, запальні захворювання кишечника та синдром Золлінгера-Еллісона.

При ЗНПЗ унаслідок значного зниження кількості функціонуючих ацинусів ПЗ порушується її здатність брати участь у процесі травлення. Своєчасна диференційна діагностика панкреатичної і позапанкреатичної мальабсорбції — обов'язкова умова для призначення адекватної терапії. Рання оптимальна ЗФТ запобігає розвитку порушень травлення у хворого й дефіциту окремих нутрієнтів (ліпопротеїнів, амінокислот, жирних кислот), забезпечує

профілактику системної патології, що ускладнює перебіг хронічного панкреатиту (серед пацієнтів із ЗНПЗ реєструється досить високий рівень смертності внаслідок респіраторних і кардіоваскулярних захворювань; у них часто розвиваються остеопороз, імунodefіцитні стани). Прогноз у хворих із панкреатитом і ЗНПЗ значною мірою залежить від наявності/характеру порушень дієти, своєчасності виявлення ЗНПЗ і ефективного підбору ЗФТ.

До основних методів діагностики ЗНПЗ відносять панкреатичні функціональні тести: прямі (кількісне визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів), непрямі (секретинстимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія та <sup>13</sup>С-тригліцеридний дихальний тест — <sup>13</sup>С-ТДТ), а також фекальні тести (кількісне визначення фекального жиру, панкреатичної еластази-1). На жаль, не всі вищенаведені методи дослідження ЗНПЗ доступні в Україні, але <sup>13</sup>С-ТДТ і визначення панкреатичної еластази-1 у калі успішно проводять у нашій країні, у тому числі на кафедрі внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця.

У Європі для діагностики ЗНПЗ часто використовують ендоскопічний панкреатичний функціональний тест. Це технологічно складна процедура — окрім тривалого перебування пацієнта під наркозом, вона передбачає використання секретину, однак даний препарат не зареєстрований в Україні і до того ж має високу вартість. Методика проведення тесту така: ендоскоп вводять у ретробульбарний відділ дванадцятипалої кишки хворого, який перебуває під наркозом; внутрішньовенно вводять секретин 0,2 мг/кг/год, після чого здійснюють забір 5 проб дуоденального вмісту (через 0, 15, 30, 45 і 60 хв). Аспірований вміст повинен зберігатися охолодженим (на льоду) до моменту дослідження. Проводиться визначення концентрації бікарбонату (норма — ≥80 мг-екв/л).

Секретинстимульована магнітно-резонансна панкреатохолангіографія — високоінформативний метод, який дозволяє одночасно оцінити і морфологічні зміни ПЗ, і її зовнішньосекреторну функцію.

Кількісне визначення фекального жиру — найточніший серед непрямих методів діагностики ЗНПЗ — асоціюється з низкою труднощів: необхідність збору калових мас за 3 доби, дотримання спеціальної дієти (100 г жиру на добу) тощо. Екскреція >6 г жиру з калом вважається патологічною, >20 г — розцінюється як стеаторея.

Оптимальним методом діагностики ЗНПЗ на сьогодні є <sup>13</sup>С-ТДТ. Цей неінвазивний тест дозволяє не лише непрямо визначити активність панкреатичної ліпази, а й оцінити ефективність ЗФТ вже після прийому першої дози препарату. Згідно з протоколом для проведення тесту передбачається використання метоклопраміду (одного з найефективніших препаратів для прискорення евакуації їжі зі шлунка), 20 г масла на 2 шматочках хліба, 250 мг суміші тригліцеридів. Тривалість дослідження становить 6 ч, хоча автори деяких робіт пропонують скорочений варіант протоколу. Оскільки метод передбачає використання лише 20 г жиру, його результат не може повною мірою бути екстрапольований на показники середньостатистичної людини, адже під час звичайного прийому їжі в організм надходить значно більша

кількість жиру. Останні дослідження показали, що тест має високу чутливість і специфічність >96%, його єдиний недолік — висока вартість.

З метою аналізу ефективності ферментних препаратів у формі таблеток і міні-таблеток у 2015 р. на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця було проведено дослідження із використанням <sup>13</sup>С-ТДТ. У ході дослідження оцінювали сумарну активність панкреатичної ліпази двічі: після перорального прийому таблетованого ферментного препарату Мезим форте 20 000 ОД і після використання міні-таблеток Пангрол 25 000 («Берлін-Хемі», Німеччина). Враховуючи високу собівартість тесту (приблизно 100 євро), дослідники змушені були обмежитися включенням у спостереження лише 10 пацієнтів. Відзначалася тяжка (n=5) і середньотяжка (n=5) ЗНПЗ (за результатами визначення фекальної панкреатичної еластази — <50 і 50-100 мкг/г калу відповідно). Сумарна активність панкреатичної ліпази (власної і замісної) оцінювалася за сумарною екскрецією <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> на 210-й і 360-й хвилині тесту. У ході дослідження було отримано такі результати: після прийому Мезиму форте 20 000 сумарна активність панкреатичної ліпази до 210-ї хвилини досягла нормальних значень у всіх (100%) учасників із середньотяжкою ЗНПЗ та у 2 (40%) пацієнтів із тяжким перебігом ЗНПЗ. У разі використання Пангролу 25 000 сумарна активність панкреатичної ліпази досягла норми в усіх хворих до 360-ї хвилині тесту.

Результати дослідження продемонстрували, що послідовне визначення фекальної панкреатичної еластази-1 і проведення <sup>13</sup>С-ТДТ дозволяють досить точно диференціювати панкреатичну мальабсорбцію від інших причин порушень розщеплення і всмоктування макро- і мікронутрієнтів, а також індивідуально підбирати препарати для ЗФТ. Кишкорозчинні таблетки Мезим форте 20 000 є доступним і ефективним варіантом ЗФТ для компенсації легкої та помірної ЗНПЗ. Пацієнтам із тяжким перебігом захворювання можна рекомендувати кишкорозчинні міні-таблетки Пангрол 25 000. Вибір дози препаратів для ЗФТ залежить від збереження зовнішньосекреторної функції ПЗ і об'єму їжі, яку вживає пацієнт. Так, за наявності ЗНПЗ середня доза ліпази становитиме 25 000-50 000 ОД на основний прийом їжі та 10 000-20 000 ОД — на додатковий (так званий перекус).

Отже, можна резюмувати, що ЗНПЗ є найважливішим клінічним проявом хронічного панкреатиту та інших захворювань ПЗ. У клінічній практиці можуть використовуватися усі вищенаведені методи діагностики ЗНПЗ із урахуванням наявних переваг і недоліків у кожному конкретному випадку. <sup>13</sup>С-ТДТ вважається надійним методом оцінки ЗНПЗ та ефективності ЗФТ. Рання діагностика ЗНПЗ і проведення адекватної ЗФТ сприяють покращенню прогнозу. Результати порівняльного дослідження ефективності Пангролу 25 000 і Мезиму форте 20 000 дозволяють говорити про можливість диференційованого підходу до призначення ЗФТ у пацієнтів із середньої тяжкості і тяжкою ЗНПЗ.

Якщо перефразувати французького філософа й письменника XVIII століття Люка де Вовенарга, який свого часу написав, що «хороших шлунків значно менше, ніж хорошої їжі», можна стверджувати, що Мезим форте і Пангрол (у відповідних дозах) дозволяють нам не відмовляти собі у гастрономічних задоволеннях навіть за наявності ЗНПЗ, прояви якої можна успішно усувати за допомогою ЗФТ.

Підготувала **Олена Сорокопуд**



ДАЙДЖЕСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Применение статинов способно снижать риск развития воспалительных заболеваний кишечника**

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о том, воздействие некоторых лекарственных препаратов может ассоциироваться с риском развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В ходе ретроспективного исследования типа «случай-контроль» ученые из США предприняли попытку выяснить, какое влияние на риск развития ВЗК оказывает прием столь часто назначаемых препаратов, как статины. Они проанализировали данные о 9617 случаях ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона), которые были впервые диагностированы у пациентов в возрасте старше 18 лет за период с января 2008 г. по декабрь 2012 г., и сопоставили их с подобранными по возрасту, полу, расовой принадлежности и месту проживания лицами контрольной группы. Как показали полученные результаты, любое применение статинов было ассоциировано со значимым снижением риска развития ВЗК в целом (ОР 0,68; 95% ДИ 0,64-0,72), болезни Крона (ОР 0,64; 95% ДИ 0,59-0,71) и язвенного колита (ОР 0,70; 95% ДИ 0,65-0,76). Этот эффект был аналогичен для большинства статинов и не зависел от интенсивности гиплипидемической терапии этими препаратами. Протективный эффект относительно развития болезни Крона был наиболее выражен у пожилых пациентов. Ассоциация статинотерапии со снижением риска развития ВЗК оставалась такой же после коррекции по возможному влиянию таких факторов, как антибиотикотерапия, заместительная гормональная терапия, прием оральных контрацептивов, сопутствующие заболевания и прием других препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии.

R. Ungaro et al., Am J Gastroenterol. 2016, Jun 14. [Epub ahead of print]

**Наличие сахарного диабета повышает риск декомпенсации цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С**

В ходе ретроспективного когортного исследования американские ученые изучили взаимосвязь между наличием сахарного диабета (СД) в качестве сопутствующей патологии и риском декомпенсации цирроза печени (ЦП) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Ими были проанализированы данные 75805 пациентов с ХВГС, за которыми осуществлялось длительное последующее наблюдение с целью выявления декомпенсированного ЦП; у 10317 из них (13,6%) в качестве сопутствующей патологии имел место СД. Показатели частоты развития декомпенсированного ЦП на 1000 пациенто-лет оказались следующими: 185,5 у пациентов с исходным ЦП и СД, 119,8 у лиц с ЦП, но без СД, 35,3 у лиц без ЦП, но с СД, и 17,1 у лиц без ЦП и без СД. Таким образом, было продемонстрировано, что СД ассоциировался с повышенным риском декомпенсации у пациентов с исходным наличием ЦП (скорректированный относительный риск—1,4; 95% доверительный интервал 1,3-1,6) и у лиц без ЦП исходно (скорректированный относительный риск—1,9; 95% доверительный интервал 1,7-2,1). Авторы исследования делают вывод о том, что наличие у пациентов с ХВГС сопутствующего СД должно рассматриваться в качестве весомого аргумента для приоритетного начала терапии противовирусными препаратами.

M.J. Saeed et al., J Clin Gastroenterol. 2016, Jun 15. [Epub ahead of print]

**Терапия β-блокаторами ассоциируется со снижением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени**

Уже было показано, что у пациентов, которые получают лечение β-блокаторами по поводу цирроза печени (ЦП), вызванного вирусом гепатита С (ВГС), отмечается снижение частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, была описана ассоциация между терапией пропранололом и снижением частоты возникновения других опухолей. Испанские ученые реализовали программу раннего выявления ГЦК у пациентов с ЦП любой этиологии и проанализировали частоту развития этого злокачественного новообразования в зависимости от терапии β-блокаторами. Вместе с тем оценивались такие исходы, как трансплантация печени и смерть. Всего участие в программе приняли 173 пациента с ЦП; из них 73 пациента получали постоянную терапию β-блокаторами, 100 пациентов — нет. Медиана длительности периода последующего наблюдения составила 11 лет. Как показал анализ полученных результатов, между группами не было каких-либо различий в показателях общей выживаемости, смертности и частоты трансплантации печени. В целом в течение периода последующего наблюдения ГЦК развилась у 28 пациентов: у 20 больных в группе, не получавшей лечение β-блокаторами, и у 8 больных в группе β-блокаторов. Различия в кумулятивной частоте случаев ГЦК между не получавшими и пациентами, получавшими β-блокаторы с момента установления диагноза ЦП, были статистически значимыми (6 в сравнении с 3%, через 5 лет; 19 в сравнении с 6% через 10 лет; 24 в сравнении с 16% через 15 лет; p=0,048). Таким образом, пациенты, которые получают терапию β-блокаторами, имеют значимо меньшую вероятность развития ГЦК в течение 10 лет после установления диагноза ЦП.

I. Herrera et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016, Jun 10. [Epub ahead of print]

**Перитонеальный лаваж при тяжелом остром панкреатите: результаты систематического обзора**

С целью оценки эффективности и безопасности выполнения у пациентов с тяжелым острым панкреатитом такой процедуры, как перитонеальный лаваж, панкреатологи из Китая выполнили систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований (общее количество пациентов — 899). В качестве первичного исхода в данном обзоре рассматривалась смертность от всех причин, а в качестве вторичных исходов — частота развития осложнений, количество пациентов, которым потребовалось оперативное вмешательство, длительность пребывания в стационаре и затраты на диагностику и лечение. В результате было продемонстрировано, что перитонеальный лаваж обеспечивал статистически значимое снижение смертности пациентов с тяжелым острым панкреатитом (относительный риск — 0,47; 95% доверительный интервал 0,34-0,66; p<0,01); при этом между исследованиями отмечалась низкая гетерогенность (I=7%). Кроме того, перитонеальный лаваж оказывал достоверное положительное влияние и на все остальные конечные точки.

Z. Li et al., Pancreas. 2016, Jul; 45 (6): 806-13.

Подготовила **Елена Терещенко**

Медична газета «Здоров’я України».  
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»  
Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров’я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

ШЕФ-РЕДАКТОР Олена Терещенко

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Антон Вовчек

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Сандул

Анна Аксьонова

ДИЗАЙНЕРИ Ірина Лесько

Олена Дудко

Олександр Воробйов

Наталія Дехтяр

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова

ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова

Інна Головка

МЕНЕДЖЕРИ Зоя Маймескул

Мирослава Табачук

АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Ганна Дребот

Леся Іванченко

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідцтво KB №14867-3838P від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров’я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони: Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу ..... 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження ..... 364-40-28

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б. Підписано до друку 10.06.2016 р. Замовлення № ..... Наклад 15 000 прим. Юридично підтверджений наклад.



# Синдром избыточного бактериального роста: современные возможности селективной деконтаминации

При наличии изменений бактериального состава в толстой кишке принято говорить о дисбиозе, тогда как нарушения состава микрофлоры в тонкой кишке сегодня обозначают термином «синдром избыточного бактериального роста» (СИБР). Известно, что в слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии преимущественно аэробной микрофлоры, в то время как в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов (А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина, 2009; Ю.А. Шульпекова, 2003). Поэтому фактически в тонкой и толстой кишке человека имеются различные по видовому составу и численности биотопы. СИБР в тонкой кишке – это патологическое состояние, обусловленное избыточным заселением тонкой кишки (более 105 КОЕ на 1 мл аспирата) преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся симптомами хронической диареи и мальабсорбции. Типичными клиническими проявлениями СИБР являются боль в животе, метеоризм, диарея, синдром мальдигестии и мальабсорбции, воспаление и эрозии слизистой оболочки тонкой кишки, нарушение моторики кишечника, гиповитаминозы В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, снижение массы тела. Однако у части пациентов СИБР может протекать бессимптомно или сопровождаться неспецифическими симптомами, сходными с таковыми при синдроме раздраженного кишечника (Л.М. Немцов, 2015). Важно понимать, что СИБР не является самостоятельным заболеванием, он представляет собой вторичный синдром, сопутствующий многим заболеваниям как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и других органов и систем.

Лечение СИБР должно быть комплексным и обязательно включать терапию основного заболевания, восстановление нормального состава кишечной микрофлоры и процессов пищеварения и всасывания. Важная роль в лечении СИБР отводится диетотерапии. Что же касается медикаментозного лечения, то перед назначением препаратов, содержащих пробиотические бактерии, пациентам с СИБР, как правило, необходимо провести так называемую селективную деконтаминацию или санацию кишечника с помощью антибактериальных препаратов. Поскольку микрофлора тонкой кишки представляет собой довольно сложное микробное сообщество, с этой целью используют антибактериальные средства широкого спектра действия: цiproфлоксацин, метронидазол, норфлоксацин, фуразолидон, тетрациклин и др. Однако большинство этих препаратов при приеме внутрь всасываются и оказывают системное действие, а также могут вызывать ряд нежелательных реакций со стороны различных органов и систем организма. Кроме того, при их применении возможно развитие резистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Поэтому совершенно закономерен интерес ученых и практикующих гастроэнтерологов, вызванный появлением нового, фактически невсасывающегося в ЖКТ антибиотика рифаксими́на (Альфа Нормикс). Препарат синтезирован лабораторией Alfa Wassermann в 1982 г., в 2010 г. одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения диареи путешественников и печеночной энцефалопатии, а в 2015 г. – для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК). В настоящий момент рифаксимин по праву рассматривается в качестве препарата выбора для коррекции СИБР.

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифамицина SV и обладает широким спектром бактерицидного действия на грамположительную и грамотрицательную аэробную (*Enterococcus spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др.) и анаэробную (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides fragilis* и др.) флору, вызывающую гастроинтестинальные инфекции и СИБР. В последние годы также было установлено, что в дополнение к прямому антибактериальному влиянию на бактерии, присутствующие в ЖКТ, рифаксимин может модулировать воспалительный ответ (противовоспалительные эффекты) и функции кишечной микробиоты (метаболизм, адгезивные свойства и вирулентность) (М. Pimentel, 2016).

Ключевым преимуществом препарата Альфа Нормикс, бесспорно, является то, что он практически не абсорбируется после перорального приема (в системный кровоток поступает менее 1% препарата), что убедительно подтверждено многочисленными клиническими исследованиями по оценке его фармакокинетики (J.J. Descombe et al., 1994; F. Rizzello et al., 1998; Z.-D. Jiang et al., 2000; C. Scarpignato, I. Pelosini, 2005, 2006). Отсутствие системной абсорбции обеспечивает хорошую переносимость рифаксими́на и низкую частоту возникновения побочных эффектов на фоне его применения. Они ограничиваются главным образом нарушениями со стороны ЖКТ (например, тошнота, диспепсия, рвота, боль и спазмы в животе), являющиеся легкими или умеренными и обычно самостоятельно проходят без необходимости изменения дозы препарата или приостановления терапии. Рифаксимин имеет высокий профиль безопасности, сравнимый с таковым у плацебо. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его применении система цитохрома P450 не задействована и каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не установлено (C. Scarpignato, 2005). Учитывая тот факт, что рифаксимин практически не всасывается, его применение особенно перспективно у пациентов с сочетанием СИБР и таких сопутствующих заболеваний, при которых противопоказана системная

антибиотикотерапия. Установлено, что резистентность к рифаксими́ну практически не развивается (J.C. Gillis, R.N. Brogden, 1995; W.W. Hoover et al., 1993; A. Marchese et al., 2000).

Целесообразность клинического применения рифаксими́на при СИБР различной этиологии обоснована с позиций доказательной медицины: препарат изучался в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований и на сегодня включен в целый ряд зарубежных рекомендаций. Так, в практическом Руководстве по печеночной энцефалопатии при хронической печеночной недостаточности, опубликованном в 2014 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD), указывается, что назначение этого препарата рекомендуется с целью профилактики рецидивов печеночной энцефалопатии. Итальянские эксперты рекомендуют применять рифаксимин в дополнение к употреблению пищевых волокон с целью улучшения клинической картины у пациентов с симптомной дивертикулярной болезнью и указывают, что такой подход более эффективен в купировании симптоматики и профилактике рецидивов дивертикулита, чем использование только пищевых волокон (Рекомендации консенсусной конференции по дивертикулезу толстой кишки и дивертикулярной болезни, 2014). В Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по лечению СРК и хронического идиопатического запора, обновленных в 2014 г., подтверждается, что рифаксимин эффективен в уменьшении симптоматики СРК в целом и метеоризма при СРК с диареей (СРК-Д). Он также указывается в качестве возможного средства терапии СРК-Д в Рекомендациях по фармакологическому лечению СРК, выпущенных Американской гастроэнтерологической ассоциацией (2014).

Как упоминалось выше, в 2015 г. применение рифаксими́на для лечения СРК-Д было официально одобрено FDA. Эффективность рифаксими́на у данной категории больных объясняется способностью модулировать кишечную микробиоту, изменения которой лежат в основе развития клинических симптомов СРК-Д у ряда пациентов. Во многих клинических исследованиях (в частности, в исследованиях TARGET 1, 2 и 3) рифаксимин эффективно облегчал симптомы и уменьшал частоту рецидивов у пациентов с СРК-Д без снижения микробного разнообразия или повышения устойчивости бактерий к антимикробным препаратам (F. Mearin et al., 2015; M. Pimentel et al., 2011; A. Lembo et al., 2014). Показано, что клинические эффекты рифаксими́на у пациентов с СРК-Д сохраняются и после окончания лечения. В то же время при необходимости повторного применения рифаксими́на отмечается его высокая эффективность, выраженная в значительном ослаблении симптомов, связанных с СРК (М. Pimentel, 2016).

Еще одним интересным аспектом клинического применения препарата Альфа Нормикс является возможность его назначения в качестве альтернативной диагностической стратегии пациентам с предполагаемым СИБР. При использовании данного подхода рифаксимин назначается эмпирически на 7 дней в дозе 1200 мг/сут с последующей оценкой клинического эффекта такого лечения. Это особенно актуально с учетом сложности и недостаточной доступности в реальной клинической практике диагностических исследований, способных верифицировать СИБР (в частности, интестиноскопии с аспирацией содержимого тонкой кишки).

Следует отметить, что к настоящему времени проведено значительное количество исследований по сравнению рифаксими́на с другими антибиотиками (ципрофлоксацин, норфлоксацин, хлортетрациклин, метронидазол, амоксициллина клавуланат и др.). В сравнении с хлортетрациклином рифаксимин характеризовался лучшей

переносимостью и эффективностью в лечении СИБР (А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина, 2010; M. Bixquert Jimenez, 2009; H.L. Koo, H.L. DuPont, 2009). При сравнении с метронидазолом рифаксимин также продемонстрировал статистически достоверно более высокую эффективность у пациентов с СИБР (43,7 и 63,4% соответственно). При этом рифаксимин переносился гораздо лучше, чем метронидазол (D. Sigalet et al., 2013). При применении у пациентов с СИБР рифаксимин демонстрировал клиническую эффективность, аналогичную таковой у цiproфлоксацина, норфлоксацина и амоксициллина клавуланата. Однако даже при сопоставимой клинической эффективности применение невсасывающегося антибиотика рифаксими́на представляется более целесообразным, поскольку к фторхинолонам и прочим системным антибиотикам достаточно быстро развивается резистентность условно-патогенной и патогенной микрофлоры (А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина, 2010; D. Sigalet et al., 2013).

## Экспертное мнение



Практические аспекты клинического применения рифаксими́на у пациентов с СИБР затронула в своем выступлении в рамках состоявшейся 7-8 апреля 2016 года в г. Киеве XVIII Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко.

– Количественные и качественные нарушения микробиоценоза в тонком кишечнике (СИБР) могут наблюдаться как при заболеваниях органов пищеварения (инфекционная диарея, хронический атрофический гастрит, дивертикулярная болезнь кишечника, хронические воспалительные заболевания кишечника, хронический гепатит, цирроз печени, постхолецистэктомический синдром, хронический панкреатит, СРК и др.), так и при патологии других органов и систем (таких как сахарный диабет, коллагенозы, ВИЧ-инфекция, алкоголизм и др.). Для коррекции этих дисбиотических нарушений в тонкой кишке гастроэнтерологам приходится назначать антибактериальные препараты. В данной клинической ситуации уникальным антибактериальным препаратом является рифаксимин, представленный на фармацевтическом рынке Украины под торговым названием Альфа Нормикс. Рифаксимин – это неабсорбируемый антибиотик с доказанным противомикробным эффектом в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Рифаксимин одобрен FDA для лечения СРК, печеночной энцефалопатии, кишечных инфекций (в том числе диареи путешественников). Кроме того, рифаксимин эффективно используется для лечения дивертикулярной болезни, хронических воспалительных заболеваний кишечника и с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных оперативных вмешательствах.

Интересно, что рифаксимин не обладает традиционным антибактериальным эффектом. Одним из важных свойств рифаксими́на является модификация вирулентности бактерий. Так, доказано, что на фоне применения рифаксими́на отмечается модификация вирулентности энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки. Рифаксимин модулирует микробиоту за счет увеличения содержания «полезных» бактерий, сохраняя стабильность общего числа кишечной микробиоты. Кроме того, рифаксимин угнетает адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке кишечника, оказывает противовоспалительное действие. Многие ученые даже стали рассматривать рифаксимин не просто как невсасывающийся антибиотик, а скорее как эубиотик с благоприятным антибиотикоподобным модулирующим действием на кишечную микробиоту. В настоящее время уже существует большое количество работ, убедительно подтверждающих высокую клиническую эффективность и безопасность рифаксими́на, и этот препарат все шире используется в современной клинической практике. С целью коррекции дисбиотических нарушений у взрослых пациентам Альфа Нормикс назначается по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Подготовила Елена Терещенко





# Особливості харчування та замісна ферментна терапія при хронічних панкреатитах

За матеріалами XVIII Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, 7-8 квітня, м. Київ

**За статистичними даними, кількість хворих на панкреатит у світі за останні 30 років зросла вдвічі. В Україні протягом останньої декади поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) збільшилась у 10 разів і становить 1668 випадків на 100 тис. населення. Серед причин захворювань ПЗ виділяють зловживання алкоголем (у 70-90% випадків), тютюнопаління, гіперпаратиреоз, травми живота, деякі інфекційні хвороби (наприклад, епідемічний паротит і вірусні гепатити В і С), паразитарні інвазії, патологічні стани гепатобіліарної системи та шлунка, атеросклеротичні зміни судин ПЗ, запальні захворювання кишечника, прийом деяких лікарських засобів тощо.**



Основні питання дієтичного харчування та застосування замісної ферментної терапії при хронічному панкреатиті (ХП) різної етіології були висвітлені у доповіді **доцента кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Ігоря Ярославовича Лопуха.**

— До ХП належить група хронічних захворювань ПЗ різної етіології, які мають переважно запальну природу та супроводжуються прогресуючими вогнищевими, сегментарними чи дифузними дегенеративними і/або деструктивними змінами екзокринної частини ПЗ, атрофією залозистих елементів, заміщенням їх сполучною тканиною (фіброз), змінами протокової системи з утворенням кіст і конкрементів (кальцифікатів), а також порушенням зовнішньосекреторної та ендокринної функції різного ступеня.

ХП, зумовлені будь-яким етіологічним чинником, часто призводять до зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗСНПЗ), яка є досить загрозливим ускладненням. Причини ЗСНПЗ полягають у зниженні панкреатичної секреції не лише через втрату функціонуючої паренхіми ПЗ (зменшення кількості ацинарних клітин, що безпосередньо виробляють ферменти), а й через обструкцію проток ПЗ (насамперед вірсунгової протоки), недостатню стимуляцію панкреатичної секреції і/або швидку інактивацію панкреатичних ферментів у тонкій кишці.

ЗСНПЗ викликається такими патологічними станами, як гострий та хронічний панкреатит, муковісцидоз, рак ПЗ, цукровий діабет, панкреатодуоденальна резекція, запальні захворювання кишечника, целиакія, синдром Золінгера-Елісона, спостерігається після панкреатектомії. В окрему групу виділяється гастрогенна ЗСНПЗ, що виникає за умов атрофічного гастриту, гастректомії чи резекції шлунка.

Основні клінічні прояви ЗСНПЗ обумовлені неповним розщепленням компонентів їжі та включають абдомінальний біль, діарею, метеоризм, поліфекалію, стеаторею, мальнутрицію (комплекс ознак недостатності травлення). Мальнутриція є надзвичайно несприятливим патологічним станом, який призводить до зниження нутритивного статусу та асоціюється з підвищенням захворюваності й смертності. У численних дослідженнях було доведено, що неадекватне лікування пацієнтів із патологією ПЗ корелює зі збільшенням кардіоваскулярного ризику, виникненням імунodefіциту, погіршенням прогнозу супутніх захворювань. На пізніх стадіях ЗСНПЗ до клінічної картини панкреатиту приєднуються ознаки недостатності жиророзчинних вітамінів і дефіцит макро- та мікроелементів.

Синдром недостатнього травлення при ХП пов'язаний зі зниженням секреції панкреатичних ферментів, насамперед ліпази (формується раніше і проявляється більшою мірою, ніж дефіцит амілолітичних і протеолітичних ферментів). Ліпаза швидше і більшою мірою інактивується при закисненні вмісту кишечника, раніше відбувається її гідроліз. При цьому недостатність панкреатичних протеаз може тривалий час компенсуватися кишковими протеазами та пептидазами, а недостатність панкреатичної амілази — амілазами слинних залоз та кишечника (екстрапанкреатичні джерела не можуть компенсувати недостатність ліпази). При екзокринній недостатності ПЗ також зменшується секреція бікарбонатів епітелієм панкреатичних проток, що призводить до зниження рН

в дванадцятипалій кишці, а в умовах рН <4 відбувається швидка та незворотна інактивація ліпази, знижуються преципітація жовчних кислот і формування міцел, що супроводжується порушенням емульгації жирів і погіршенням їх засвоєння. Таким чином, дефіцит ліпази є ключовою патогенетичною ланкою ХП, яка потребує активної корекції.

Основним методом діагностики ЗСНПЗ є визначення фекальної еластази (ФЕ) імуоферментним методом. ФЕ — це панкреатоспецифічний протеолітичний фермент, що не модифікується під час проходження через кишечник та зберігає хімічну стабільність за кімнатної температури протягом 1 тиж. Завдяки цим ознакам концентрація ФЕ в калових масах відображає ступінь ЗСНПЗ. Залежно від рівня ФЕ ХП поділяють на 3 групи: ХП із нормальною зовнішньосекреторною функцією (рівень ФЕ >200 мкг/г), ХП із помірним зниженням функції (100-200 мкг/г) і ХП із вираженою ЗСНПЗ (<100 мкг/г).

Під час оцінки нутритивного статусу пацієнта на користь ЗСНПЗ свідчать зниження рівня магнію, концентрації альбуміну, преальбуміну, гемоглобіну та ретинолзв'язуючого білка, а також зростання показників глікозильованого гемоглобіну. Окрему роль у діагностиці ЗСНПЗ відіграє визначення ліпідного профілю крові, зокрема рівня тригліцеридів. Саме ці сполуки є мішенню ліпази, тому їх концентрація у крові може слугувати маркером активності вказаного ферменту.

Лікування ХП і ЗСНПЗ передбачає етіотропну терапію (боротьба з основним захворюванням), проведення терапевтичних заходів у період загострення та під час ремісії. Основними принципами лікування ХП на будь-якому етапі є дотримання дієтичних рекомендацій і призначення замісної ферментної терапії; ведення пацієнта з ХП у стадії загострення додатково включає знеболення та забезпечення функціонального спокою ПЗ.

Дієтотерапія має проводитись залежно від безпосередньої причини та стадії хвороби, ступеня порушень обміну речовин і наявності супутньої патології. Роль дієти при захворюваннях ПЗ полягає у зменшенні навантаження на скомпрометований орган і наданні функціонального відпочинку ацинарному апарату залози. Дієтичні рекомендації при гострому панкреатиті чи загостренні ХП передбачають 1-3 доби голодування на тлі відповідного питного режиму та інфузійної терапії з подальшим переходом на дієту з низьким вмістом жирів (до 60 г/добу, з них рослинних — 25-30 г/добу; добова потреба має рівномірно розподілятися на 3-4 основних прийоми їжі). Також рекомендується обмеження вживання простих (легкозасвоюваних) вуглеводів з метою уникнення перенавантаження інсулярного апарату ПЗ. Раціон хворих на ХП повинен містити достатню кількість білка (80-100 г/добу, з них тваринного — 45-50 г/добу). Рекомендується відмова від продуктів і страв, що стимулюють шлункову та панкреатичну секрецію (гострі, копчені, смажені, свіжоспечені, солодкі страви, серед яких шоколад, какао, кава, прянощі, бульйон, груба клітковина та ін.). Часто пацієнти з ХП, особливо за умов діареї, уникають вживання овочів. На даний момент рекомендується тільки виключення білокачанної капусти, яка може провокувати метеоризм, тоді як вживання цвітної капусти, картоплі, буряку, кабачків, гарбузів, моркви дозволяється. Важливим також є спосіб кулінарної обробки продуктів (рекомендовано відварювання, запікання, готування на пару), дотримання режиму прийому їжі (4-6 р/добу), вживання достатньої кількості рідини (1-1,5 л/добу). Температура страв повинна становити 15-60 °С, а енергетична цінність раціону — 2000-2500 ккал/добу.

Безперечно, дієта є надзвичайно важливою складовою лікування захворювань ПЗ. Однак тривале дотримання фізіологічно неповноцінної знежиреної дієти є небезпечним для пацієнта, особливо з точки зору виникнення дефіциту жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К). Крім того, подібна дієта може викликати застійні явища у біліарній системі, які є потенційною загрозою розвитку хронічного холециститу та жовчнокам'яної хвороби. Серед інших негативних ефектів тривалої дієти з низьким вмістом жирів — зміни мікробіоценозу кишечника, зниження імунного захисту та ризик виникнення остеопорозу. Таким чином, пацієнтам із ХП слід вчасно відновлювати повноцінне харчування на тлі адекватної ферментної підтримки за допомогою сучасних медикаментозних препаратів.

Замісна ферментна терапія є ефективним способом корекції порушень ЗСНПЗ, усунення симптомів і забезпечення нормального нутритивного статусу. Згідно з практичним протоколом лікування мальдигестії при ХП (2010) засобами вибору для лікування ЗСНПЗ вважаються ферментні препарати у кишковорозчинній формі, мінімальна доза яких повинна становити 40-50 000 ОД ліпази з кожним основним та 20-25 000 ОД ліпази — з кожним додатковим прийомом їжі (так звані «перекуси»). На сучасному етапі до використання схвалені 6 форм ферментних препаратів: мінімікросфери, міні-таблетки, гранули, мікротаблетки, мікросфери, безоболонкові таблетки (FDA, 2013). Замісна ферментотерапія повинна відповідати фізіологічному режиму екзокринної секреції ПЗ, тому слід акцентувати увагу пацієнтів на часі вживання препаратів: оптимальним є застосування ферментів на початку прийому їжі. У хворих із недостатньою відповіддю на монотерапію ферментними препаратами може бути доцільним пригнічення шлункової секреції (зокрема, за допомогою інгібіторів протонної помпи).

До ферментних препаратів висувається низка вимог: медикамент повинен мати тваринне (свиняче) походження, високий вміст ферментів (особливо ліпази) та кислотостійку оболонку для запобігання розчиненню шлунковим соком. Лікарська форма препарату має забезпечувати рівномірне та швидке змішування ферментів з їжею, одночасний пасаж ферменту та харчової грудки через пілорус, а також активне вивільнення діючих речовин у проксимальних відділах дванадцятипалої кишки. Препарат не повинен містити жовчні кислоти. Безумовно, обов'язковими вимогами є також висока безпека і відсутність токсичності.

Усім перерахованим вимогам відповідає поліферментний препарат Пангрол («Берлін-Хемі», Німеччина). Міні-таблетки препарату Пангрол вироблені за сучасною технологією Eurand Minotabs® Technology, завдяки якій вони мають однаковий розмір (приблизно 2×2 мм), та покриті кишковорозчинною оболонкою (розчиняється у нейтральному чи слабколужному середовищі). Вищезгадана технологія випуску передбачає низку інноваційних рішень, зокрема поєднання в одному препараті двох видів твердих форм (Пангрол є капсулою, що містить стандартизовану кількість міні-таблеток). Міні-таблетки вивільняються з розчинних капсул ще у шлунку, рівномірно змішуються з їжею та надходять до дванадцятипалої кишки, де і розчиняються з виділенням ферментів.

рН-селективне розщеплення оболонки капсули та міні-таблеток дозволяє препарату максимально ефективно виконувати свою функцію, а розмір 2×2 мм гарантує безперешкодне проходження медикаменту через пілорус одночасно з харчовою грудкою.

Таким чином, **ключовими моментами у лікуванні ХП будь-якої етіології є дотримання дієти та замісна ферментна терапія, адекватне застосування якої дозволяє пацієнту вести повноцінне активне життя, зменшити вираженість симптомів та запобігти прогресуванню захворювання.**

Підготувала **Лариса Стрільчук**





# 51-й Міжнародний конгрес EASL: нові горизонти гепатології

12 травня 2016 г. відбулося чергове засідання Київського товариства гастроентерологів. Його головною темою стало обговорення новітніх наукових даних і доповідей, представлених на 51-му Міжнародному конгресі Європейської асоціації по вивченню печінки (EASL), який проходив 13-17 квітня 2016 г. в Барселоні (Іспанія).



Засідання відкрила головний експерт Міністерства охорони здоров'я України по спеціальності «Гастроентерологія», завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Наталя Вячеславівна Харченко. В своєму виступі вона

згадала, що в цьому році в роботі конгресу, організованого і проведеного під патронатом EASL, взяли участь понад 10 000 осіб з усіх континентів, з них 4085 — члени EASL. В ході конгресу було представлено 2983 абстрактів у вигляді усних і стендових доповідей.

Так, в доповіді президента EASL професора Massimo Colombo (Італія) були перераховані пріоритетні напрями розвитку цієї організації до 2020 г.:

- наукові дослідження в області гепатології і підтримка медичної науки;
- продовження вивчення, покращення діагностики і підвищення ефективності лікування основних (гепатитів, гепатоцелюлярної карциноми, неалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної хвороби печінки) і рідких захворювань печінки;
- контроль якості продуктів харчування і продовження антиалкогольної політики;
- покращення доступу населення до медичної допомоги, розвитку трансплантології.

В програму конгресу EASL входили курси післядипломної освіти «Лікування пухлин печінки», «Трансплантація печінки». В ході сесійних засідань були розглянуті нюанси діагностики і лікування багатьох захворювань печінки. На сесії, присвяченій **неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖБП)**, озвучені результати епідеміологічних досліджень. В наші часи встановлено, що поширеність НАЖБП в світі становить 25,24%, в Європі — 23,71%, Північній Америці — 24,13%, Південній Америці — 30,45%, країнах Близького Сходу — 31,79%, Африці — 13,48%, Азії — 27,37%. Особливістю перебігу НАЖБП є формування ізолированого стеатозу печінки або стеатозу з низькою активністю запального процесу (70-75% випадків); в 20-25% випадків розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Виникнення НАСГ пов'язано з підвищенням смертності, зростаючим ризиком прогресування фіброзу і розвитком цирозу печінки (ЦП) через 15 років з наступною його декомпенсацією в період 7-10 років або виникненням гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) через 6,5 років. Факторами ризику НАСГ є похилий вік, чоловічий статі, метаболічний синдром, цукровий діабет (СД), спадкова схильність до СД, співвідношення аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ): 0,7-1, низький рівень тромбоцитів і *PNPLA3* генотип. При наявності НАЖБП трансформація фіброзу печінки від 0 до 1-2 ступенів через 5,9 років відбувається в 33% випадків, швидке прогресування від 0 до 3-4 ступенів — в 20% випадків. Смертність при НАЖБП пов'язана з кардіоваскулярними захворюваннями (13-30%), пухлинами різної локалізації (6-28%), безпосереднім прогресуванням фіброзу в ЦП (2,8-19%). В наші часи відомо понад 150 генів, що беруть участь в розвитку НАСГ. Найбільш значимим є комбінований поліморфізм гену *IL28B* і носійство *PNPLA3* генотипу. Виразність запально-некротических реакцій у таких хворих в 4 рази вище, ніж в контрольній групі; при цьому у носіїв цього генотипу активність патологічного процесу не залежить від віку, статі, рівня тригліцеридів, ступеня гіперурікемії.

На засіданні, присвяченому **алкогольній хворобі печінки (АБП)**, звернуто увагу на прогностичні фактори. Неблагоприятними прогностичними факторами були визнані синдром системного запального реагування, внепечіночна інфекція, підвищена концентрація білірубину, підвищення вмісту креатиніну в крові.

Живим інтересом учасників конгресу були сесійні засідання, що розглядали питання підвищення ефективності лікування пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом і ЦП. Лікування **хронічного вірусного гепатиту С (ВГС)** базується на комбінації різних протівірусних препаратів прямого дії (ПППД) з пегілірованим інтерфероном- $\alpha$  і/або рибавирином або без них. Велике значення на ефективність лікування має генотип ВГС, саме він визначає вибір відповідного ПППД і тривалість лікування.

Неможливість визначення звичайними аналізами рекомбінантного генотипу ВГС *2k/1b* може стати причиною неефективності терапії, так як для лікування 2-го генотипу ВГС рекомендується софосбувир і рибавирин, а для 1-го генотипу — як мінімум комбінація двох ПППД. Відносно велика кількість (17-25%) пацієнтів, інфікованих ВГС з рекомбінантним генотипом *2k/1b*, зареєстровано в Німеччині і Ізраїлі; природний міжгенотипний рекомбінант ВГС *RF2k/1b* був виявлений у хворих, що проживають в різних країнах Європи і Азії. В наші часи доведено існування і інших міжгенотипних рекомбінантів ВГС. Виникнення такого рекомбінантного ВГС, що складається з фрагментів геному різних генотипів вірусу, ставить клінічно складне питання: «Як розрізняти і лікувати інфікованого ім хворим: як пацієнта з 1-м або 2-м генотипом ВГС?» З однієї сторони, перебіг захворювання у пацієнтів, інфікованих рекомбінантним варіантом ВГС *RF2k/1b*, характеризується помірною біохімічною і невисокою реплікативною активністю. З іншої сторони, хворим з рекомбінантним генотипом *RF2k/1b* притаманна висока швидкість розвитку фіброзу печінки, вони рідко відповідають на подвійну терапію. Тому подвійна терапія ПППД вважається неефективною для лікування хворих, інфікованих *RF2k/1b*, і не рекомендується для застосування.

Виникла нова схема лікування хронічного ВГС, відома як «режим  $3D \pm R$ » (паритапревир/ритонавир/омбінтавир, дасабувир з рибавирином і без нього) і затверджена в США і Європі для лікування 1-го і 4-го генотипів вірусу гепатиту С. Цей режим визнаний безпечним, він добре переноситься і є високоєфективним для досягнення високого стійкого вірусологічного відповіді через 12 тижнів після закінчення лікування ( $SVR12 > 95\%$ ) у пацієнтів з/без ЦП. В Ізраїлі режим  $3D \pm R$  рекомендовано для пацієнтів з 1-м генотипом ВГС і вираженим фіброзом (F3 і F4). Комбінована терапія без інтерферону є новим стандартом лікування хронічного ВГС.

Продовжуються дискусії щодо необхідності призначення рибавіріну з метою запобігання рецидиву ВГС після трансплантації печінки. Доведено, що висока частота досягнення  $SVR12$  у пацієнтів з рецидивом ВГС після трансплантації печінки пов'язана з призначенням софосбувиру і інгібітора NS5A, тоді як додаткове призначення рибавіріну не покращує  $SVR12$  і не сприяє розрешенню фіброзного холестатического гепатиту. Ефективним способом лікування пацієнтів, яким не допомогла попередня схема лікування інгібітором NS5A, визнано режим софосбувир+велпатасвир в поєднанні з рибавирином на протязі 24 тижнів.

На сесії, що розкривала сучасні аспекти лікування **циррозу печінки**, були представлені нові засоби для лікування даної патології. Одним з них є ріоцигуат — стимулятор рецептора гуанілатциклази, покращення активності якого призводить до нормалізації внутрішньопечіночної передачі оксиду азоту. В наші часи ріоцигуат затверджено для лікування легочної гіпертензії, але є експериментальні дані, що підтверджують антифіброзне діє цього препарату. Доведено, що ріоцигуат значно знижує виразність фіброзних змін в печінці і зменшує портальне тиск при ЦП холестатического і токсического генезу. Є дані, що підтверджують здатність ріоцигуату покращувати стан печінки навіть при вираженому біліарному циррозі і значній портальній гіпертензії.

Новим підходом в ліванні ЦП може стати застосування регорафенібу (мультикіназного інгібітора

ангіогенезу) і фанезоїдного рецептора X (агоніста обетихолової кислоти, що зменшує фіброз печінки у експериментальних тварин з біліарним ЦП). Можливо, що хворим ЦП чоловічої статі будуть рекомендовані тестостеронотерапія. Доведено, що застосування тестостерону чоловікам з ЦП і початково низьким рівнем цього гормону безпечно підвищує м'язову і кісткову масу, а також збільшує концентрацію гемоглобіну, знижує масу жирової тканини. Тестостеронотерапія визнана перспективним способом лікування і профілактики системних ускладнень ЦП у пацієнтів чоловічої статі з порушеннями гормонального балансу.

Велику увагу приділялося також ускладненням ЦП. Так, для ранньої діагностики гепаторенального синдрому у хворих ЦП експерти EASL рекомендують визначати в сечі наступні біомаркери: ліпокалін, пов'язаний з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкін-18, альбумін, інтестинальний трипсинний фактор 3, моноцитарний хемотаксический протеїн-1. Лікування іншого частого ускладнення ЦП — тромбозу воротної вени — залишається предметом дискусій і обговорення. Виказується думка про необхідність проведення профілактичних інтервенційних втручань і призначення пероральних антикоагулянтів. Головною причиною смертності хворих ЦП є кровотеча з варикозно розширених вен. Доведено, що застосування статинів не тільки затримує прогресію фіброзу і зменшує прояви портальної гіпертензії, але і дозволяє знизити ризик первинного варикозного кровотечу у хворих вірусним гепатитом В і ЦП. Максимальний протективний ефект зафіксовано при тривалому застосуванні великих доз статинів.

В наші часи вважається, що **первинний склерозуючий холангіт (ПСХ)** є невиліковним іммуноопосередованою хворобою з прогресуючим перебігом, для якого не існує ефективної терапії, незважаючи на трансплантацію печінки. Подавляюча більшість пацієнтів з ПСХ (75-80%) мають супутнє запальне захворювання кишечника (ВЗК). Потенційно ефективним препаратом для лікування ПСХ у хворих ВЗК без вираженого фіброзу в печінці є ведолізумаб. Він добре переноситься хворими і не викликає значущих побічних ефектів.

В рамках конгресу EASL відбувся **сателітний симпозиум «Адеметионін в ліванні хронічних захворювань печінки»**, на якому були представлені результати систематического огляду і метааналізу, виконаного T. Guo і співавт. (2015). Автори цієї наукової роботи підкреслюють, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки знижується синтез власного адеметионіну, що може бути причиною розвитку фіброзу і ЦП. В ході даного метааналізу дослідники оцінювали ефективність адеметионіну (Гептрал®) в ліванні різних хронічних захворювань печінки (холестаз вагітних, токсический гепатит, вірусний гепатит з внутрішньопечіночним холестазом, алкогольна хвороба печінки, НАЖБП;  $n=705$ ). Первинними кінцевими точками були: безпека адеметионіну (частота виникнення побічних ефектів) і віддалений прогноз (рівень смертності, кількість трансплантацій печінки). В якості вторинних кінцевих точок аналізували рівень загального білірубину, АЛТ, АСТ. Проаналізувавши результати обраних досліджень, вчені довели, що адеметионін значно знижує концентрацію загального білірубину (дані 8 клініческих випробувань;  $n=359$ ), а також зменшує рівень АСТ (дані 3 досліджень;  $n=117$ ). Профіль безпеки адеметионіну оцінено як «високий», так як частота виникнення побічних ефектів при прийомі цього препарату не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо. Таким чином, метааналіз підтвердив високий рівень безпеки адеметионіну і його здатність впливати на функціональний стан печінки, що є основою для застосування адеметионіну в якості базового препарату в ліванні хроніческих захворювань печінки.

В рамках даного сателітного симпозиуму також були розглянуті результати систематического огляду і метааналізу 48 рандомізованих контрольованих досліджень (РКИ), в яких вивчалася ефективність застосування адеметионіну при депресивних розладах. Розглянутий метааналіз довів, що адеметионін є ефективним натуральним антидепресантом, результативність якого порівнювана



с традиционными антидепрессантами. К преимуществам адеметионина авторы систематического обзора отнесли хорошую переносимость, способность улучшать когнитивные функции, быстроту наступления клинического улучшения (спустя одну неделю парентерального введения 400 мг препарата), сочетаемость с традиционными антидепрессантами.

В ходе другого сателлитного симпозиума «Потенциальная роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при болезнях печени и их осложнениях» подчеркивалось, что нарушение моторной функции кишечника сопровождается появлением количественных и качественных изменений микробиоты толстой кишки и развитием СИБР. Доказано, что нарушение плотности кишечного барьера приводит к повышению проницаемости и облегчает транслокацию бактерий, продуктов их жизнедеятельности в порталный кровоток. СИБР сопровождается повышенным высвобождением противовоспалительных цитокинов, усиливающих процесс транслокации бактерий. При наличии портосистемного шунта скорость транслокации возрастает, усиливается выброс цитокинов в системный кровоток. При ЦП развивается нарушение барьерной функции кишечника, поэтому коррекция экосистемы толстого кишечника рассматривается в качестве новой и потенциально эффективной стратегии лечения пациентов с патологией печени. В рамках симпозиума были представлены результаты РКИ, целью которого являлось изучение влияния различных пробиотических штаммов на состояние кишечника крыс с ЦП. Доказано, что длительный прием пробиотиков (штаммы *L. salivarius LI01* и *P. pentosaceus LI05*) поддерживает постоянство кишечной флоры, улучшает целостность кишечного барьера и уменьшает выраженность фиброза печени.

Еще одним способом коррекции СИБР у больных ЦП может стать назначение рифаксимины. Известно, что прием этого препарата приводит к уменьшению эндотоксемии и воспаления, способствует устранению явлений СИБР посредством уменьшения бактериальной транслокации, модулирования состава и функции кишечной микробиоты. Рифаксимин доказал свою эффективность в лечении таких осложнений ЦП, как печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром и др. Участники симпозиума ознакомились с данными метаанализа 12 РКИ (n=565), в которых результативность применения рифаксимины в лечении печеночной энцефалопатии сопоставлялась с плацебо, антибактериальными препаратами, невсасывающимися дисахаридами. Дизайн рассматриваемых РКИ предполагал проведение длительной циклической терапии печеночной энцефалопатии с использованием рифаксимины в дозе 1200 мг/сут в течение 3-6 мес. Полученные данные подтвердили высокую эффективность исследуемого препарата: результативность рифаксимины оказалась выше, чем у препаратов сравнения, а профиль безопасности оценен как высокий. Доказана способность рифаксимины снижать содержание аммиака в сыворотке крови по сравнению с неабсорбируемыми дисахаридами, антибактериальными препаратами, а также улучшать функционирование головного мозга, нормализовать показатели электроэнцефалограммы и PSE-индекса.



Следующий доклад на тему «Рекомендации EASL по инструментальной диагностике заболеваний печени» представил президент ВОО «Украинская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики Украины», главный специалист Министрства здравоохранения Украины по специальности «Ультразвуковая диагностика», доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Дынник. Начиная свое выступление,

докладчик подчеркнул, что одна из целевых рубрик конгресса EASL-2016 была полностью посвящена инструментальным методам диагностики заболеваний печени.

С точки зрения инструментальной диагностики все заболевания печени подразделяют на диффузные и очаговые. К очаговым относят локальный воспалительный процесс в паренхиме печени и вызванные им осложнения, новообразования различного генеза, дегенеративно-диспластические поражения, нарушения кровообращения (ишемические и геморрагические), кисты, метаболические нарушения. Среди множества различных очаговых поражений печени в рекомендациях EASL особое внимание уделяется опухолевому поражению печени. Было внесено предложение о внедрении в радиологическую диагностику опухолей печени шкалы LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), предназначенной для дифференциальной диагностики добро- и злокачественных поражений печени. Предполагается, что применение

LI-RADS позволит избежать лишних интервенционных вмешательств — биопсий.

К доброкачественным опухолям эксперты EASL отнесли аденому, гемангиому, очаговую узловую гиперплазию, а злокачественные новообразования подразделили на первичные (гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак) и вторичные (метастатический рак).

Первой линией диагностики очаговых заболеваний печени признано ультразвуковое исследование, второй — компьютерная томография с контрастированием. Применение этих методов инструментальной визуализации направлено на определение наличия очагового поражения печени, проведение последующего дифференциального диагноза между опухолевым и неопухолевым генезом образования, при выявлении опухолевого процесса — описание характеристик неоплазии (добро-, злокачественная), формулировку прогноза и динамику течения (естественное развитие/ лечебный патоморфоз) заболевания. Американские специалисты разработали шкалу LI-RADS, а EASL считает целесообразным ее внедрение в клиническую практику.

Диффузные заболевания печени — это собирательное понятие, объединяющее различные по этиологии заболевания, сопровождающиеся развитием диффузного воспаления печеночной паренхимы, которое характеризуется отклонением от нормы биохимических маркеров функциональной активности печени. В настоящее время

перед инструменталистами ставится задача дифференцировать два состояния, приводящие к диффузным изменениям паренхимы печени: стеатоз и фиброз. К сожалению, эти два процесса могут развиваться не только последовательно, но и параллельно, сопровождая и отягчая друг друга. Четкое разграничение этих состояний поможет определить причины и стадию заболевания, оценить естественное течение и возможный лекарственный патоморфоз стеатоза/фиброза. По мнению профессора S. McPherson, лидирующие позиции в диагностике стеатоза и фиброза занимают ультразвуковые методы исследования: базовый серошкальный В-режим, различные режимы эластомерии и эластографии, а также новейшая методика определения количества жировой ткани с использованием показателя CAP — контролируемого параметра затухания. В диагностике диффузных поражений печени также могут использоваться компьютерная и магнитно-резонансная томография (протонная плотность, определение фосфора фосфолипидов, МР-спектроскопия), золотым стандартом диагностики фиброза остается эластография с использованием технологии Fibroscan.

Профессор О.Б. Дынник подробно ознакомил присутствующих с фибростеатометрией — новым методом диагностики стеатоза, основанным на определении

Продолжение на стр. 18.

# Гептрал®

Адеметионин

## ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПОДЗАРЯДКА ПЕЧЕНИ



### ГЕПТРАЛ® способствует восстановлению функции гепатоцитов и их защите, восполняя внутриклеточный уровень незаменимого адеметионина<sup>1-4</sup>

**Краткая информация о препарате Гептрал®**

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01, действенные до 23.08.2017 г.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутадиисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС A16A A02. **Показания.** Внутриклеточный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутриклеточный холестаз беременных; депрессивные синдромы. **Противопоказания.** Генетические дефекты, которые влияют на метионинный цикл и/или вызывают гемоцистинурию и/или гиперомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин Бетасинтазы, дефект метаболизма витамина B12). Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют иной цвет, кроме от белого до желтоватого, необходимо отказаться от их применения. **Начальная терапия.** Внутривенно или внутримышечно: рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной парентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени. Перорально (внутри): рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сут.). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. **Побочные реакции.** По данным 22 проведенных клинических исследований лечения адеметионином побочные реакции наблюдались у 7,2% от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головноекружение, головная боль, парестезии; сердечно-сосудистые расстройства; приливы, поверхностный флебит; вздутие живота, боль в животе, диарей, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, печеночная колика, цирроз печени, гиперлиризм, зуд, кожные реакции; артралгия, мышечные судороги; астеня, озноб, реакции в месте введения, триггераподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались гиперчувствительность, анафилактические реакции или анафилактические реакции, тревога, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), ангионевротический отек, аллергические кожные реакции, редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения пользы для матери/риска для плода. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Взаимодействие.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан. **Категория отпуска.** По рецепту.

1. Anstee QA, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J of Hepatol. 2012;57: 1097-1109.  
2. Martinez-Chantar ML et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. The FASEB Journal; 2002.  
3. Mato JM et al. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol. 2013; 12(2): 183-189.  
4. Noureddin M, Mato JM and Lu SC. NAFLD: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of SAMe. Exp Biol Med (Maywood). 2015 Jun;240(6):809-20.

Информация предназначена для специалистов.  
Полная информация о препарате находится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Гептрал® от 07.07.2015 г. и в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Гептрал® от 12.11.2015 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

UAHP160042



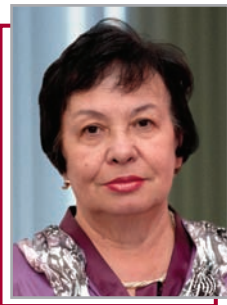


## 51-й Міжнародний конгрес EASL: нові горизонти гепатології

Продовження. Почало на стр. 16.

контролюваного параметра затухання ультразвуку (CAP); при значеннях CAP >300 дБ/м діагностують виражений стеатоз, 215-300 дБ/м – умерений стеатоз, <215 дБ/м – відсутність стеатоза. Докладчик представив результати власного дослідження, в рамках якого при проведенні ультразвукової діагностики органів брюшної порожнини 3142 пацієнтам була виконана ультразвукова стеатометрія за період з 2014 по 2016 гг. Інструментальне обстеження проводилось на ультразвуковому сканері Ultima PA («Радмир», Україна) і Proteus7 («Ультрасайн», Україна) після обов'язкової стандартної попередньої підготовки. Додатково 136 пацієнтам була проведена рентгеновська мультidetекторна комп'ютерна томографія з денситометричним аналізом щільності печеночної паренхіми (КТ-стеатометрія) на КТ-сканері Brilliance (Philips, Голландія). КТ-стеатометрія виконувалась в нативну фазу з використанням стандартизованих технологічних параметрів сканування (кВт, мА, час ротации рентгенологічної трубки, алгоритм реконструкції). Посередством ультразвукової стеатометрії явлення жирового гепатоза різної ступені тяжкості (S1-S3) виявлені у 940 (29%) пацієнтів. При проведенні фібростеатометрії печінки на апараті «Фіброскан» проявлення жирового гепатоза (S1-S3) діагностовані тільки у 16 (34%) пацієнтів, у 1 (2,1%) більшого заподозрен стеатогепатит. Діагностична цінність вимірювання затухання ультразвуку в діагностиці стеатоза печінки достатньо висока: чутливість і специфічність цього методу складають, відповідно, 87,5 і 75%; негативна і позитивна прогностична цінність – 93,7 і 58,3% (при використанні в якості референтного методу мультidetекторної комп'ютерної томографії).

Професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна представила доповідь на тему «Боль при захворюваннях жовчаної системи: механізми виникнення і лікування».



В останні десятиліття спостерігається тенденція до неухильного збільшення кількості пацієнтів з органічними і функціональними захворюваннями жовчаної системи. Найбільш характерним проявом жовчної патології є больовий синдром різної ступені вираженості: від тупий, нудний біль незначительної або помірної інтенсивності до надзвичайно сильних больових відчуттів, навіть до розвитку больового шоку при жовчній колиці. В залежності від характеру патологічного процесу больовий синдром може бути запальним, гіпер- і гіпокінетичним/атонічним, ішемічним, обструктивним, онкологічним, неврологічним і травматичним генезу. Виділяють три основних типи абдомінального болю: висцеральний (характерний для хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (ЖКТ), парієтальний (виникає при гострій патології ЖКТ), відображений (супроводжується як гострим, так і хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту).

Причинами розвитку больового синдрому при патології жовчаної системи є: спазм гладкої мускулатури сфинктерів жовчаної системи, перерастягнення стінки жовчного міхура і протоків внаслідок жовчної гіпертензії, механічне подразнення стінки жовчного міхура і протоків конкрементами і сльозом.

Однією з основних причин виникнення больового синдрому у пацієнтів з жовчною патологією є спазм сфинктера Одді. Сфинктер Одді ще іноді називають «Наполеоном» жовчних і панкреатических протоків: він грає головну роль в роботі сфинктерного апарату жовчних шляхів. Сфинктер Одді регулює надходження жовчі і соку підшлункової залози в дванадцятипалу кишку, перешкоджає потраплянню кишечного вмісту в загальний жовчний і панкреатический протоки. Розповсюдженість дисфункції сфинктера Одді в загальній популяції – 1,5%. Якщо зробити прості математичні розрахунки, враховуючи, що чисельність населення України

в даний час становить 42 млн осіб, то легко можна вивести, що в нашій країні кількість пацієнтів з дисфункцією сфинктера Одді становить близько 630 000 осіб. Дисфункцію сфинктера Одді часто (в 14,7-72% випадків) діагностують у пацієнтів з рецидивуючим «ідиопатическим» панкреатитом. У хворих, пред'являючих скарги на біль в верхньому правому квадранті живота і не маючих верифікованого діагнозу жовчнокам'яної хвороби, в 29% випадків причиною недуги є дисфункція сфинктера Одді.

В даній ситуації необхідним компонентом терапії больового синдрому, спровокованого жовчною патологією, є призначення Дуспаталіна (оригінального мебеверіна гідрохлориду), надаючого селективне спазмолітичне діє на гладкі м'язи шлунково-кишкового тракту. Механізм дії мебеверіна полягає в блокуванні  $Na^{+}$  каналів, що дозволяє запобігти виникненню спазму. Мебеверін також блокує депо іонів  $Ca^{2+}$ , обмежує вихід з клітки іонів  $K^{+}$  і запобігає розвитку гіпотонії. Дуспаталін є препаратом вибору при патології жовчаної системи. Він позитивно впливає на основні компоненти жовчі (знижує рівень холестерину, підвищує вміст жовчної кислоти), нормалізує відтік жовчі, знижує вираженість дуоденогастрального і дуоденопанкреатического рефлюксу, має високу тропність до сфинктера Одді, нормалізує моторику дванадцятипалої кишки, знижує дуоденальну гіпертензію. Дуспаталін ефективно усуває клінічні прояви жовчної дисфункції: біль і важкість в правому підбер'язі, тошноту, горіч в роті.

Дуспаталін випускається в формі капсул пролонгованого діє, що містять 200 мг мебеверіна гідрохлориду. Слід зазначити, що капсули оригінального мебеверіна гідрохлориду мають декілька технологіческих переваг: мікросфери дієвочого речовини оточені кислотоустійливою оболонкою, а капсула має напівпроникну мембрану, що дозволяє забезпечити поступове звільнення мебеверіна впродовж 16 годин на всьому протязі кишечника і захистити його від агресивного впливу кислої вмісту шлунка. Таким чином, Дуспаталін є препаратом вибору для лікування больового синдрому, обумовленого дисфункцією сфинктера Одді.

Підготувала Лариса Матвеева



## Анкета читателя

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заповніть анкету і надішліть по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,  
03035, г. Київ, ул. Механізаторів, 2.

Вкажіть дані, необхідні для надіслання тематического номера  
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Фамілія, ім'я, прізвище .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... дім .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дім. ....

роб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровільно передаю вказані в анкеті особисті дані ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Також даю згоду на їх використання для отримання від компаній (їх пов'язаних осіб, комерційних партнерів) інформації, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх особистих даних в базу даних компанії, неограниченно в часі зберігання даних.

Підпис .....

## Нам важко знати ваше думку!

Понравився ли вам тематический номер

«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»? .....

Назвіть три найкращих матеріалів номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Які теми, на ваш погляд, можна підняти в наступних номерах? .....

Публікації яких авторів вам хотілось би побачити? .....

Хотіли би ви стати автором статті для тематического номера

«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»? .....

На яку тему? .....

Являється ли для вас наше видання ефективним в підвищенні  
лікарської кваліфікації? .....



# Современные возможности коррекции гастроинтестинальной аллергии у детей

В настоящее время в Украине детскому здоровью уделяется очень большое внимание. Ежегодно врачи всех специальностей собираются на многочисленных симпозиумах, конгрессах и конференциях, чтобы поделиться своим личным опытом и ознакомиться с наиболее актуальными вопросами педиатрии как с точки зрения узкой специализации, так и междисциплинарного подхода. Так, 20-21 апреля 2016 года в г. Киеве состоялся научный симпозиум с международным участием «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии», на котором наше внимание привлек доклад заведующей кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Охотниковой, посвященный вопросу гастроинтестинальной аллергии у детей и современным методам ее коррекции.



Е.Н. Охотникова

— Гастроинтестинальная аллергия (ГИА) — это такая форма пищевой аллергии, которая не просто имеет системные проявления, но и характеризуется поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это происходит вследствие иммунного ответа на компоненты пищи с клиническими проявлениями аллергических реакций со стороны органов пищеварения и возможным повреждением различных отделов ЖКТ. Данная патология встречается более чем у 50% больных с пищевой аллергией, при этом наиболее часто — у детей раннего возраста. Клинические проявления аллергических поражений ЖКТ при ГИА чаще сочетаются с кожным синдромом (типичная сыпь при пищевой аллергии), реже — с поражением дыхательных путей и анафилактическими реакциями (наиболее частая причина анафилактического шока — пища!). Тем не менее клиническое течение ГИА может проходить в изолированной форме, при которой наблюдаются «симптомы-хамелеоны».

При пищевой аллергии на белок коровьего молока, как правило, будут наблюдаться следующие клинические проявления:

- гастроинтестинальные: эозинофильные эзофагит и гастроэнтерит;
- кожные: атопический дерматит, ангионевротический отек (отек Квинке), зудящие кореподобные высыпания, крапивница;
- респираторные: острый риноконъюнктивит, бронхоспазм, бронхиальная астма, синдром Хейнера;
- генерализованные: анафилактический шок, генерализованная крапивница.

К общим проявлениям ГИА относятся:

- изменения в ротовой полости: гиперемия, зуд, жжение, отек губ, языка и неба, отказ от приема пищи;
- рвота (в течение первых 4-6 час после приема пищи);
- колики (сразу или через несколько часов после приема пищи);
- анорексия (к предполагаемому пищевому аллергену или к пище вообще);
- запор;
- диарея (наиболее частый симптом);
- симптомы энтероколита: боль в животе, метеоризм, снижение аппетита, головная боль, головокружение, слизь и эозинофилы в кале.

Лечение ГИА может быть специфическим и неспецифическим. В первом случае основные усилия стоит сконцентрировать на элиминации пищевых аллергенов посредством специализированных диет либо прибегнуть к аллергенспецифической иммунотерапии пищевыми аллергенами, однако этот метод еще недостаточно изучен. Неспецифическое лечение (фармакотерапия), в свою очередь, основывается на назначении системных кортикостероидов (КС), превентивных и иммуномодулирующих средств, а также панкреатических ферментов, гепатопротекторов, про- и пребиотиков.

Следует отметить, что диетотерапия в качестве основного метода лечения пищевой аллергии используется давно. При этом ведущая роль принадлежит элиминационной диете и диетической коррекции. Основным принципом данного вида специфической терапии пищевой аллергии является исключение из рациона не только конкретного пищевого продукта, вызывающего аллергию, но и каких-либо других, в состав которых он входит даже в следовых количествах.

Не стоит также забывать об индивидуальном подходе к каждому ребенку, адекватной замене элиминированных продуктов эквивалентными по питательной ценности и калорийности, с хорошей переносимостью и усвояемостью.

Что касается лечения аллергии на белок коровьего молока, то и в этом случае методом выбора является элиминационная терапия. При этом детям, находящимся на грудном вскармливании, нет необходимости назначать лечебные смеси, а тем, кто находится на искусственном вскармливании, абсолютно показана замена базовой смеси на лечебную с аминокислотами или глубоким гидролизом белка.

Далее хотелось бы рассмотреть наиболее удобный алгоритм выбора смеси при пищевой аллергии.

- Аллергия на белок коровьего молока:
  - тяжелая форма — назначение аминокислот;
  - среднетяжелая и легкая формы — назначение смесей на основе глубокого гидролиза белка.
- Здоровый ребенок:
  - в случае аллергии в семейном анамнезе — назначение смесей с частичным гидролизом белка (гипоаллергенные);
  - при отсутствии аллергии в семейном анамнезе — назначение цельного белка.

**Разумное предложение: все дети, находящиеся на искусственном вскармливании, независимо от наличия или отсутствияотягощенного аллергологического анамнеза должны получать гипоаллергенные смеси.**

При назначении диетотерапии смесями на основе сои важно помнить, что они не являются гипоаллергенными и в дополнение к многочисленным побочным эффектам имеют высокий сенсибилизирующий потенциал. Поэтому они ни в коем случае не должны использоваться у детей с аллергией на белок коровьего молока в возрасте до 6 мес. В то же время смеси на основе частичного гидролиза белка показаны только для профилактики аллергии у здоровых детей, относящихся к группе высокого риска.

В случае назначения КС важно помнить, что такая терапия может назначаться короткими курсами из-за развития побочных явлений и высокой (90%) вероятности рецидива после ее отмены. А пероральная терапия КС — эффективна в 80% случаев. Однако, следует учесть, что аэрозоль КС (не вдыхая, необходимо распылять в ротовую полость) из ротовой полости со слюной попадает в пищевод, что вызывает развитие кандидоза пищевода у 10-15% пациентов. В то же время медикаментозная терапия с применением антигистаминных средств характеризуется малой эффективностью, а антилейкотриенов — используется пока редко (доказательная база их эффективности малоизучена).

В качестве альтернативы для лечения пищевой аллергии можно прибегнуть к энзимотерапии или энтеросорбентам. Однако панкреатические ферменты целесообразно назначать курсом не более 2-3 недель, а при аллергии на белок коровьего молока препараты на основе ферментов поджелудочной железы крупного рогатого скота противопоказаны в связи с возможной перекрестной

аллергией. При этом особо важным является строгое соблюдение времени приема пищи и ферментов для синхронизации моторики ЖКТ с секреторной активностью поджелудочной железы.

Применение таких современных сорбентов, как диоксид кремния, диосмектит и гидрогель метилкремниевой кислоты будет целесообразно как в остром периоде пищевой аллергии, так и во время ремиссии. Последние создают в химусе кишечника микроколонии и обеспечивают возможность пристеночной локализации и более выраженный антагонистический эффект. Таким образом, в настоящее время существуют новые возможности управления пищевой аллергией с помощью пробиотиков, из которых особого внимания заслуживает пробиотический комплекс Према®.

Пробиотик Према® содержит жизнеспособные лактобактерии *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)*, которые способствуют повышению неспецифической резистентности организма, проявляют иммуномодулирующие свойства: усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку связанных с аллергическим воспалением цитокинов; синтезируют аминокислоты, пантотеновую кислоту, витамины группы

В и К; способствуют всасыванию железа, кальция и витамина D. Удобство применения пробиотика Према® обусловлено наличием различных лекарственных форм: капли (для детей с рождения), саше (для детей с запорами), капсулы (для детей от 12 лет).

Следует отметить, что пищевая аллергия с возрастом утрачивает свою интенсивность, а IgE-опосредованная — может сохраняться достаточно долго. У большинства детей, имевших в раннем возрасте аллергию на белок коровьего молока, яйца, цитрусовые, сою и пшеничный белок (глютен), пищевая аллергия постепенно исчезает. Однако аллергия на рыбу, морепродукты, лесные орехи, арахис и пищевые красители, как и пищевая аллергия с дебютом в возрасте после 10 лет, сохраняется в течение всей жизни. Поэтому назначение пробиотика Према® является аргументированным выбором для профилактики и комплексной коррекции пищевой аллергии и атопического дерматита в раннем возрасте.

Подготовил **Антон Вовчек**

37

**Клінічно доведено<sup>1,2</sup>**

**Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према®<sup>3</sup>**

**Лактобактерії, що входять до складу Према®, – *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)***

- підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%<sup>3</sup>
- мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при атопічному дерматиті<sup>1</sup>

Дітям з 12 років та дорослим – однократно 10 капсул на добу

Дітям від народження – однократно 10 крапель на добу

Якщо алергія супроводжується закріпами, – однократно 1 саше на добу

1. Probiotics and prebiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Food and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wagonen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160

2. Матеріал на уміст, що стосується ефективності та безпеки дієти Према® – *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)*.

3. Майклс Н., Толлард Е. Пробиотики: сбалансований підхід до лікування педіатричної алергії // J. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99 (2): 179-85.

Представництво «Дітля Медікал Промоушнс АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Червоновода, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом.

Према саше: нисковик ДЖЕ №05.02.03/100841 від 17.07.2011. Према капс. нисковик ДЖЕ №05.02.03/115038 від 29.11.2011. Према/Према, probiSWISS, SCHONEN – торгові знаки.

Дітля Медікал Промоушнс АГ (Швейцарія) / Ditya Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM-PR-15.03.03.

© промислова власність. Ділитися не можна: не діляти та не роздавати.



А.С. Ларин, д. мед. н., профессор, директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины;  
С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей  
Министерства здравоохранения Украины

# Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа

Распространенность ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа во всем мире продолжает возрастать угрожающими темпами. Так, с 1980 по 2008 г. число людей с диагностированным СД, 90% из которых больны СД 2 типа, увеличилось со 153 до 347 млн. Пропорционально этому отмечается и увеличение распространенности ожирения. За последние 40 лет (с 1975 по 2014 гг.) количество людей, страдающих ожирением, выросло со 105 до 641 млн человек, причем доля тучных мужчин за это время утроилась, а женщин – удвоилась. Согласно выводам исследователей число людей в мире, страдающих от ожирения, превысило число жителей планеты, которые имеют недостаток веса. Если нынешняя тенденция сохранится, то к 2025 г. от ожирения будут страдать 18% мужчин и 21% женщин. Таким образом, рост ожирения, сопровождающийся изменением в привычках и характере питания, рассматривается сейчас как основной фактор, способствующий росту заболеваемости СД. На фоне ожирения развиваются нарушения обмена веществ, такие как дислипидемия и инсулинорезистентность (ИР), являющиеся частью метаболического синдрома и одними из основных факторов риска развития таких сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, неалкогольная жировая болезнь печени и различные виды рака.

Основную причину высокой распространенности ожирения и СД связывают с наблюдающимся в последние десятилетия экономическим ростом и изменениями образа жизни людей в целом, в том числе со снижением физической активности в сочетании с доступностью высококалорийной пищи. В настоящее время даже сильно мотивированные люди с большим трудом способны изменить свой образ жизни и характер питания с целью снижения массы тела. В этом отношении очень важно продолжать подробные и углубленные исследования мощной биологической системы регуляции, со-противляющейся когнитивным сигналам, помогающим поддерживать массу тела в относительно строгом диапазоне. По этой причине ожирение в настоящее время рассматривается не как преднамеренный выбор человека, а как заболевание, что, в свою очередь, должно побуждать ученых к дальнейшему изучению патофизиологических путей и поиску новых терапевтических мишеней.

Наблюдающаяся в последние десятилетия тенденция к ожирению и СД бросила ученым серьезный вызов и побудила их более глубоко исследовать новые патофизиологические механизмы, лежащие в их основе. Исследования последних лет позволили установить, что важнейшим «соучастником» развития ожирения и СД 2 типа является кишечная микробиота (КМ). Поэтому наряду с генетическими факторами и образом жизни, которые существенно способствуют восприимчивости к этим метаболическим нарушениям, КМ организма в последние годы стала интенсивно изучаться в качестве потенциального и полноценного участника развития ожирения и ИР. В настоящее время установлено, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека обитает по крайней мере  $10^{14}$  различных бактерий, что в 10 раз превышает общее количество всех клеток организма, которые содержат основную часть генетического материала, превышающую геном человека не менее чем в 100 раз. КМ состоит из 2000–4000 различных видов в основном анаэробных бактерий, 80% из которых до настоящего времени не культивированы, а могут быть определены только молекулярно-генетическими методами (секвенирование гена *16S* рибосомальной РНК амплифицированных бактериальных нуклеиновых кислот, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника). Среди 10 основных бактериальных филоотипов, обнаруженных в кишечнике, преобладают *Firmicutes* (наиболее распространенный филоотип) и *Bacteroidetes*, на которые приходится более 90% всех бактерий; в меньшем количестве представлены *Actinobacteria* и *Proteobacteria*.

Новые исследования позволили ученым определить основные пути влияния КМ на человеческий метаболизм, включая потенциальную роль в развитии метаболических нарушений – ожирения и СД 2 типа. Установлено, что синергизм огромного числа анаэробных кишечных бактерий оказывает значительное влияние на многие функции организма-хозяина. У взрослых этот синергизм является относительно стабильным, однако может быстро подвергаться разнообразным динамическим изменениям в результате изменения диеты, генотипа/эпигенетического состава, иммунных и метаболических функций, применения различных лекарственных средств или манипуляций. Более того, установленные существенные различия состава КМ в дистальных отделах ЖКТ у индивидуумов с избыточной и недостаточной массой тела позволили предположить, что кишечный дисбиоз может способствовать развитию ожирения и его последствий. В частности, Cani и соавт. показали, что снижение разнообразия грамположительных бутират-продуцирующих анаэробных бактерий ассоциируется с эндотоксемией, хроническим воспалением и развитием ИР у мышей. Тем не менее вопрос относительно того, являются эти изменения КМ причиной или следствием ожирения, пока остается открытым. Ниже более подробно представлены

и с клинической точки зрения рассмотрены конкретные нарушения КМ при этих заболеваниях.

## Изменения КМ при ожирении и ИР: вялотекущая эндотоксемия как объединяющий механизм

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что состав КМ у людей с избыточной массой тела, находящихся на западной диете, существенно изменен по сравнению с людьми с недостаточной массой тела. Более того, предполагается, что состав диеты является одним из наиболее важных факторов, определяющих разнообразие КМ, способствующей ожирению. Уровни *Bacteroidetes* по мере снижения индекса массы тела возрастают, что может быть следствием диеты с низким содержанием жира и углеводов и предполагает, что потребление калорий может позитивно коррелировать с *Bacteroidetes*. Различное содержание пищевых жиров в диете жителей США и Европы могут частично объяснить встречающиеся противоречия относительно диет-индуцированных изменений состава КМ в человеческой популяции, в частности различное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*. Тем не менее сегодня принято считать, что КМ непосредственно участвует в развитии ожирения, поскольку новорожденные мыши линии *ob/ob*, выращенные в стерильных условиях со стерильным кишечником и находящиеся на диете и с нормальным, и с высоким содержанием жира, несмотря на повышенное потребление пищи, имеют значительно меньшую массу тела, чем мыши, выращенные в обычных условиях. Метагеномное секвенирование микробиома слепой кишки таких *ob/ob* мышей показало, что обогащение генами способствует распаду сложных полисахаридов, присутствующих в рационе. Аналогичные изменения, свидетельствующие о влиянии обогащения бактериальными генами на деградацию углеводов, наблюдались также и у людей с избыточной массой тела.

Кроме того, уже достаточно давно известно, что ИР и развитие СД 2 типа характеризуется системным воспалением и воспалением жировой ткани. Липополисахариды (ЛПС), продуцируемые в кишечнике при лизисе грамотрицательных бактерий, активируют провоспалительные цитокины, которые приводят к развитию ИР как у мышей, так и у людей. Когда ЖКТ «стерильных» мышей колонизировали бактерией *Escherichia coli* (*E. coli*), это способствовало накоплению макрофагов и повышению регуляции провоспалительных цитокинов, что проявлялось развитием вялотекущего воспаления. Механизм, путем которого ЛПС перемещаются в плазму крови, может быть как непрямым (за счет транспорта пищевых хиломикронов), так и прямым (за счет непосредственной «утечки» вследствие снижения барьерной функции кишечника). Таким образом, проведенные на сегодняшний день исследования позволили сделать вывод о том, что изменения состава КМ могут влиять на метаболизм хозяина посредством нарушения кишечного барьера и эндотоксемии.

## Диагностическая ценность изучения кишечной микробиоты при СД 2 типа

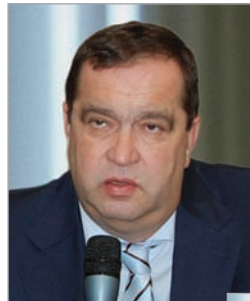
Хотя бактерии, как правило, считаются патогенными микроорганизмами, значительно чаще имеется симбиотическое взаимодействие между человеческим организмом и кишечными бактериями, что обеспечивает поддержание иммунной системы кишечника. Этот вывод был первоначально сделан после того, как было обнаружено, что у мышей со стерильным кишечником имеются серьезные дефекты развития и функционирования иммунной системы. После этого было установлено, что КМ также выполняет важнейшую метаболическую эндогенную функцию, обеспечивая переваривание компонентов пищи, таких как растительные полисахариды. В этом отношении особый интерес вызвали результаты исследований на мышах и на людях, показавшие, что состав

КМ у полных и худых особей существенно отличается. Так, на модели лептин-дефицитных *ob/ob* мышей Ley и соавт. впервые обнаружили различия в соотношении *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, двух доминирующих бактериальных кишечных филоотипов. У мышей с ожирением по сравнению с худыми особями отмечалось снижение *Bacteroidetes* и соответствующее увеличение *Firmicutes*. Когда Ley и соавт. сравнили состав кишечной микробиоты людей с недостаточной и избыточной массой тела, они обнаружили аналогичные различия в этом отношении. Другие экспериментальные исследования на мышах подтвердили эти результаты. Тем не менее некоторые исследования на людях показали противоречивые результаты. Считается, что имеющиеся противоречия могут быть связаны как с особенностями питания популяций людей, проживающих в разных частях земного шара, так и с различными методиками, применяющимися для определения состава КМ.

Кроме того, было установлено непосредственное участие КМ в регуляции энергетического баланса. Так, мыши со стерильным кишечником, несмотря на усиленное питание, были более худыми по сравнению с особями, выращенными в обычных условиях. При переносе фекальной микробиоты от нормальных мышей особям со стерильным кишечником у них в течение 10–14 дней наблюдалось увеличение количества жира на 60%, даже несмотря на гипокалорийную диету. Эти результаты привели к пониманию того, что КМ при ожирении способна более эффективно извлекать и утилизировать энергию из пищевого рациона. Исследования показали, что общее содержание жира в организме мышей со стерильным кишечником, колонизированных КМ от тучных особей, значительно возрастало по сравнению с мышами, колонизированными КМ от худых особей. В настоящее время методика, которая использовалась в этих исследованиях, известна как фекальная трансплантация, или трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

Первое клиническое применение ТФМ стало успешным в лечении больных с псевдомембранозным колитом, ассоциированным с рецидивирующей *Clostridium difficile* вследствие применения антибиотиков. С тех пор ТФМ признана эффективным методом лечения других хронических гастроинтестинальных инфекций и воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический эффект ТФМ связан с улучшением/восстановлением нормального баланса нарушенной КМ за счет замены патогенных бактерий на более благоприятные штаммы.

В настоящее время интерес к клиническому использованию ТФМ у людей фокусируется на метаболических и сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, Vrieze A. и соавт. впервые провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование у мужчин с ИР и метаболическим синдромом, которым проводилась ТФМ от худых доноров. При этом наблюдались положительные метаболические эффекты в виде улучшения чувствительности к инсулину, а также значительное увеличение разнообразия КМ наряду с отчетливым повышением уровня бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* в кале и *Eubacterium hallii* в тонком кишечнике. Интересно, что не все худые доноры, а только их определенная часть демонстрировали благоприятные эффекты на организм хозяина с ожирением, что может свидетельствовать о наличии отдельной когорты так называемых суперфекальных доноров. Результаты данного исследования соответствуют аналогичным выводам, содержащимся в двух масштабных метагеномных исследованиях, проведенных ранее Karlsson F. и соавт. и Qin J. и соавт. независимо друг от друга, обнаруживших снижение количества бутират-продуцирующих бактерий (*Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*) в КМ пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, было показано, что увеличение фекальной концентрации *Lactobacillus gasseri* и *Streptococcus mutans*,



А.С. Ларин



С.М. Ткач



обитающих в проксимальных отделах кишечника, так же как и *E. coli*, были предикторами развития ИР у женщин с ожирением в постменопаузе. Пока до конца не понятно, являются эти изменения состава КМ первичными или вторичными по отношению к нарушениям гастроинтестинальной моторики и избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, часто наблюдаемым при СД 2 типа. Тем не менее такие бактериальные штаммы могут использоваться в качестве маркеров ранней диагностики для улучшения идентификации тех пациентов, страдающих ожирением, которые склонны к развитию СД 2 типа (табл.).

Таблица. Различные бактериальные виды как перспективные диагностические маркеры и предикторы ИР и СД 2 типа		
	Увеличение при СД 2 типа	Снижение при СД 2 типа
Филотипы КМ		
– <i>Firmicutes</i>	+	
– <i>Bacteroidetes</i>		+
Виды КМ		
– <i>Roseburia</i>		+
– <i>Eubacterium hallii</i>		+
– <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		+
– <i>Lactobacillus gasseri</i>	+	
– <i>Streptococcus mutans</i>	+	
– <i>E. coli</i>	+	

Роль продуктов кишечных бактерий в патофизиологии СД 2 типа

Бутират, ацетат и пропионат – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), ферментируемые кишечными бактериями из пищевых волокон, которые играют важную роль в энергетическом метаболизме. Эти КЦЖК всасываются в кишечнике, где бутират, в частности, обеспечивает энергией эпителиальные клетки кишечника, а другие КЦЖК поступают в портальный венозный кровоток. Данные, полученные в исследованиях на животных, позволили сделать предположение о том, что пропионат влияет на печеночный липогенез и глюконеогенез, в то время как ацетат выступает в качестве субстрата для синтеза холестерина. Состояние слизистой кишечника напрямую зависит от наличия в просвете бутирата как источника энергии. Предполагается, что недостаток этих КЦЖК может играть важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Так, низкие концентрации КЦЖК были обнаружены у пациентов с язвенным колитом, а введение бутирата в клизмах показало уменьшение воспаления у этой группы пациентов. Кроме того, пероральное применение бутирата натрия сопровождалось системным противовоспалительным эффектом и зарекомендовало себя как безопасный и хорошо переносимый метод лечения болезни Крона и язвенного колита, способствующий наступлению ремиссии. У мышей пероральное использование бутирата продемонстрировало улучшение чувствительности к инсулину и увеличило расход энергии за счет повышения митохондриальной функции.

Детальные механизмы позитивного влияния бутирата на метаболизм до конца не ясны. Тем не менее существуют данные об ингибирующих эффектах бутирата на гистондеацетилазу в культивируемых клетках млекопитающих, которые регулируют экспрессию генов путем деацетилирования гистонов белков и факторов транскрипции. Это может способствовать повышению экспрессии *PGC-1α*, коактиватора транскрипции, ассоциированного с увеличением окисления жирных кислот и митохондриальной активностью. Бутират в митохондриях колоноцитов окисляется в ацетил-коэнзим А и через цикл трикарбоновых кислот способствует продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Установлено, что у мышей со стерильным кишечником важные катализирующие ферменты в этом процессе подавлены, в результате чего уровень АТФ в колоноцитах значительно снижается. Это указывает на потенциальную стимулирующую роль КМ, в частности бутират-продуцирующих бактерий, в экспрессии этих ферментов, регуляции митохондриальной функции и энергетического метаболизма. Другой путь влияния КЦЖК на энергетический баланс хозяина заключается в том, что они выступают в качестве специфических сигнальных продуктов. КЦЖК связываются с G-протеин-связанными рецепторами (GPR41 и GPR43), которые экспрессируются на энтероэндокринных клетках кишечного эпителия. Это приводит к секреции некоторых пептидных гормонов, таких как PYY, которые высвобождаются в кишечный кровоток и выступают как форма взаимодействия между содержимым кишечника и организмом хозяина. Дефицит GPR41 был связан со снижением продукции гормона PYY, в результате чего увеличивалось время кишечного транзита и снижалось извлечение энергии из пищи.

Другая полезная функция бутирата, которая также может вносить свой положительный вклад в обмен веществ хозяина, заключается в поддержании целостности кишечной стенки.

Это способствует профилактике эндотоксемии – процесса транслокации эндотоксинов ЛПС грамотрицательных бактерий. Благодаря исследованиям последних лет стало очевидно, что ИР и СД 2 типа характеризуются вялотекущим воспалением. В этом отношении ЛПС выступают как триггеры низкоинтенсивного воспалительного ответа, а сама эндотоксемия может приводить к развитию ИР и других метаболических нарушений. Также предполагается, что бутират играет роль в недавно открытой способности кишечника самостоятельно продуцировать глюкозу. Глюкоза, образованная путем кишечного глюконеогенеза (КГН), обнаруживается в портальном кровотоке и через периферическую нервную систему посылает сигнал в головной мозг, таким образом положительно влияя на общий метаболизм глюкозы и прием пищи. De Vadder и соавт. подтвердили положительные эффекты КЦЖК и КГН на метаболизм глюкозы у крыс и показали, что бутират вовлечен в активацию генной экспрессии КГН у мышей. Тем не менее эти данные все еще нуждаются в верификации путем проведения исследований на людях.

Инновационные стратегии в терапии СД 2 типа

Интересно отметить, что в моделях на животных бутират также показал влияние на уровень интестинального серотонина и увеличение транспортеров серотонина (SERTs) в гипоталамусе. Более того, бутират оказывает непосредственное влияние на симпатический тонус и время кишечного транзита, так же как и на физическую активность. Интересно, что серотонин может самостоятельно регулировать кишечную проницаемость и, кроме того, является важным сигнальным нейромедиатором в кишечнике и головном мозге, участвующим в регуляции массы тела и приема пищи путем повышения чувства насыщения. Снижение церебральных SERTs, обязательных регуляторов серотонинергической трансмиссии, ассоциируется с ожирением. В исследованиях на людях, когда здоровые пациенты с низкой массой тела находились на 6-недельной гиперкалорийной диете, было зафиксировано значительное снижение (на 30%) гипоталамического связывания SERTs.

В связи с этим интересно отметить, что проведенные исследования предположили регулирующее влияние кишечных бактерий на обмен серотонина. Например, такая бариатрическая операция, как желудочное шунтирование (ЖШ) по Roux-en-Y, продемонстрировала существенный эффект на метаболизм серотонина как у животных, так и у людей. Наряду с тем, что ЖШ является очень эффективным методом лечения пациентов с морбидным ожирением, индуцируя потерю до 50% от изначальной массы тела, она также уменьшает риск развития СД 2 типа и кардиоваскулярной патологии. В результате ЖШ отмечается более быстрое устранение ИР, чем фактическая потеря веса, что может свидетельствовать о потенциально независимом от веса эффекте ЖШ на метаболизм. Этому может способствовать то, что ЖШ способно изменять состав КМ и у людей, и у мышей. Когда мышам с СД проводили ТФМ от мышей, подвергшихся ЖШ, у них не только снижалась масса тела, но и улучшался метаболизм глюкозы и липидов со специфическими изменениями со стороны бутират-продуцирующих бактерий. Эти данные позволили предположить, что изменения со стороны бутират-продуцирующей КМ, наблюдающиеся после ЖШ, могут играть важную роль как в процессе насыщения, так и в регулировании метаболизма глюкозы и липидов.

Таким образом, становится все более очевидным, что состав КМ играет определенную роль в регуляции липидного и углеводного обмена. Установленная ассоциация между бутират-продуцирующими бактериями и положительными метаболическими эффектами свидетельствует о том, что различные изменения состава КМ могут влиять на развитие ожирения и СД 2 типа. Для того чтобы подтвердить причинно-следственную связь между количеством бутират-продуцирующих кишечных бактерий и развитием ИР и СД 2 типа, безусловно, необходимы дальнейшие исследования. В частности, желательно проведение двойного слепого рандомизированного исследования с использованием КЦЖК (введение *per os/per rectum*) или ТФМ от различных доноров (например, находящихся на разных диетах). Кроме того, необходимо продолжение изучения терапевтической эффективности различных специфических бактериальных штаммов для установления наиболее полезных характеристик состава КМ.

Другой областью терапевтического интереса в этом отношении являются неперевариваемые, но ферментируемые пищевые волокна, такие как инулин, фрукто-олигосахариды, галакто-олигосахариды и лактулоза. Эти продукты известны как пребиотики, которые способны менять состав КМ, стимулируя рост или активность полезных видов. В этом отношении при лечении пребиотиком количество углеводов-ферментирующих бактерий, таких как *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, возрастает в различных возрастных группах. Как уже было сказано выше, диета с высоким содержанием жира ассоциируется с эндотоксемией, которая, в свою очередь, связана с уменьшением количества бифидобактерий и сопутствующим увеличением числа грамотрицательных ЛПС-содержащих бактерий. Когда мышам, находящимся на диете с высоким содержанием жиров, давали пребиотик, содержащий олигофруктозу, отмечалось восстановление уровня бифидобактерий, уменьшение эндотоксемии и улучшение толерантности к глюкозе.

Еще одним терапевтическим подходом является применение пробиотиков, представляющих собой пищевые добавки, обогащенные штаммами живых бактерий, в том числе

*Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, которые способны позитивно влиять на КМ хозяина. У мышей при использовании пробиотиков, содержащих некоторые штаммы *Lactobacilli*, были отмечены антидиабетические эффекты с сопутствующим снижением эндотоксемии. Поскольку нельзя исключить placebo-эффекты этих продуктов, для выявления реальных потенциально полезных метаболических эффектов пробиотических штаммов по отношению к составу КМ необходимы двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования со строгими конечными точками.

Хотя после открытия антибиотиков здравоохранение в целом значительно выиграло, быстрый рост их применения привел к новым проблемам. Так, вслед за проблемой антибиотикорезистентности на повестку дня вышел вопрос о том, не является ли широкое применение антибиотиков по всему миру одной из причин ожирения. Хотя антибиотики эффективно искореняют патогенные бактерии, они негативно воздействуют и на полезную КМ, что может сопровождаться неблагоприятными метаболическими эффектами. Так, длительное внутривенное лечение ванкомицином, направленное на грамположительные бактерии, было связано с повышенным риском развития ожирения, в то время как лечение амоксициллином, направленное на грамотрицательную и анаэробную флору, имело лишь незначительные последствия. При кратковременном пероральном применении ванкомицина (но не амоксициллина) у мужчин с метаболическим синдромом значительно ухудшалась периферическая чувствительность к инсулину, что сопровождалось нарушением дегидроксилирования желчных кислот и ассоциировалось с изменением состава КМ. Более того, даже кратковременные пероральные курсы антибиотиков показали необратимые эффекты на разнообразие состава КМ. Последние тревожные данные, связывающие прием антибиотиков в раннем младенческом возрасте с риском избыточного веса в детском возрасте и негативным долгосрочным влиянием на разнообразие состава КМ, также не стали для исследователей сюрпризом. В последние 50 лет субтерапевтическая антибактериальная терапия у сельскохозяйственных животных применяется крайне широко, поскольку это ускоряет рост животных и, соответственно, увеличивает производство продуктов питания. У мышей субтерапевтические дозы антибиотиков негативно влияли на состав КМ и, соответственно, на метаболические пути, особенно в отношении метаболизма КЦЖК. Эти результаты не только подчеркивают причинную связь между КМ и метаболизмом, но и дают основания для более осторожного применения антибиотиков, чем когда-либо.

Тем не менее самым простым решением при восстановлении патологических изменений КМ является изменение привычек питания. Как известно, диета сильно влияет на состав КМ. Когда пациенты с ожирением переводились на низкокалорийную диету с ограничением жира и углеводов, у них увеличивалось количество *Bacteroidetes* и снижалось количество *Firmicutes*. В другом исследовании диет-индуцированная потеря веса по сравнению с потерей веса вследствие различных других вмешательств сопровождалась генным обогащением КМ и ассоциировалась с уменьшением системного воспаления. Эти данные совместно с другими контролируемыми исследованиями показали, что определенные доминирующие микробные группы, или энтеротипы, коррелируют с конкретными видами диет. К примеру, количество *Bacteroides* ассоциировалось с диетой, богатой белками, в то время как количество *Prevotella* – с диетой, богатой волокнами. Кроме того, состав КМ может быть изменен в течение 24 ч, в то время как энтеротипы остаются неизменными в течение не менее 10 дней. Учитывая такую быструю изменчивость КМ, существует конкретная потребность в определении ее состава стандартизованным методом (например, секвенирование нескольких образцов фекалий одного пациента в динамике, когда он соблюдает определенную диету или принимает какие-либо медикаменты).

Выводы

Кишечная микробиота все чаще рассматривается в качестве важного фактора влияния окружающей среды на метаболизм организма человека и может способствовать развитию ожирения, ИР и СД 2 типа. Знание оптимального состава КМ и основных видов анаэробных кишечных бактерий имеет важнейшее значение для понимания того, как восстанавливать и поддерживать здоровье человека. Изучение особенностей КМ при ожирении и СД 2 типа привело к показательному росту научных исследований в этой области. Множество экспериментальных и клинических исследований раскрыли принципиально новые патогенетические механизмы развития ожирения и СД 2 типа, связанные с КМ. Наше понимание внешних факторов, влияющих на КМ, таких как диета, повторные инфекции и употребление антибиотиков, значительно улучшилось. Быстрое развитие новых методов модификации КМ, включая применение пребиотиков, пробиотиков и ТФМ, уже продемонстрировало обнадеживающие результаты. Поэтому есть надежда на то, что в будущем микробиотная терапия внесет свой вклад и в решение проблемы глобальной эпидемии ожирения и СД 2 типа.

Список литературы, включающий 62 источника, находится в редакции.



# Хронічний панкреатит: загадковий процес невизначеного патогенезу

Нещодавно у рамках XVIII Національної школи гастроентерологів, гепатологів України (7-8 квітня, м. Київ) відбувся традиційний курс післядипломної освіти під патронатом Європейської асоціації гастроентерології, ендоскопії та нутриціології. Цьогорічний курс був присвячений новим горизонтам у лікуванні хронічного панкреатиту та захворювань печінки і проходив під керівництвом головного позаштатного спеціаліста Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Гастроентерологія», завідувача кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Наталії В'ячеславівни Харченко та доктора медичних наук, професора Т. Milosavljevic (Белградський університет).



Секцію, яка включала проблематику діагностики та лікування хронічних панкреатитів (ХП), відкрив доктор медичних наук, професор Tomica Milosavljevic (Клініка гастроентерології та гематології, Сербський клінічний центр, м. Белград). У своїй роботі професор Т. Milosavljevic висвітлює питання сучасних підходів до діагностики ХП. Доповідач відмітив, що хоча вперше ХП був описаний 1788 р., цей патологічний стан досі залишається

загадковим процесом невизначеного патогенезу з непередбачуваним клінічним перебігом і незрозумілим лікуванням (M.L. Steer et al., 1995). Етіологія ХП є надзвичайно різноманітною та охоплює велику кількість причинних факторів — від генетичних до ятрогенних. Загалом ХП є персистуючим запальним захворюванням підшлункової залози (ПЗ), що супроводжується незворотними морфологічними змінами, гістологічними ознаками запалення та фіброзу, появою болю і/або втратою функцій ПЗ унаслідок деструкції екзокринних та ендокринних тканин. Вищезгадані гістологічні зміни включають збільшення кількості міжкличової сполучної тканини, атрофію ацинусів і появу хронічних запальних інфільтратів. Усі клінічні прояви ХП мають визначену патофізіологічну основу, зокрема деструкція ацинарних клітин викликає мальдігестію, появу жирових включень у калі, колікоподібний біль у животі, дефіцит вітамінів, зниження апетиту, втрату ваги. Ушкодження проток зумовлює зменшення секреції бікарбонатних іонів, блокування протоки стриктурами чи конкрементами, виникнення нападів сильного болю та розвиток псевдокіст. Запалення нервів спричиняє тривалий сильний біль, а ушкодження острівцевих клітин призводить до порушення толерантності до глюкози та виникнення інсулінозалежного цукрового діабету (ЦД). Також в умовах ХП ушкоджується ДНК клітин і вивільняються фактори росту, що збільшує ризик розвитку раку ПЗ. Рецидив гострого запалення у випадку ХП веде до прогресуючого рубцювання тканин залози, тромбозу селезінкової вени та формування так званих запальних пухлин. Встановлено, що ХП істотно зменшує середню тривалість життя.

Як висловився професор Т. Milosavljevic, станом на сьогодні діагностика панкреатитів не є досконалою, оскільки досі не виявлено абсолютно достовірних біохімічних або серологічних маркерів ХП. Рутинний діагностичний алгоритм при підозрі на ХП включає біохімічний аналіз крові, ультразвукове дослідження (УЗД), оглядову рентгенографію органів черевної порожнини, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію (КТ та МРТ), ендоскопічне ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ), ендоскопічне УЗД, дослідження екзокринної функції ПЗ (панкреозимін-секретинний тест, солянокислий тест, тест Лунда, визначення хімотрипсину в калі, ПАБА-тест, еластазний тест). Діагностика ХП зазвичай базується на даних візуалізаційних досліджень, але значна частина пацієнтів із цим діагнозом вважає, що у них не панкреатит, а неспецифічний больовий синдром. Згідно з рекомендаціями Японської спілки гастроентерології (2015) діагностичний алгоритм ХП має включати біохімічні та функціональні дослідження, а основними характеристиками, що підтверджують діагноз, є частий біль в епігастрії, підвищення рівня ферментів у сироватці чи сечі, виявлена екзокринна недостатність ПЗ (ЕНПЗ) та тривале зловживання алкоголем в анамнезі. Критерієм ХП при ендоскопічному УЗД виступає наявність  $\geq 2$  із поданих ознак (включно хоча б із однією з-поміж 1-4):

1. Часточковість будови з утворенням стільникового малюнку.
  2. Часточковість будови без утворення стільникового малюнку.
  3. Гіперехогенні вогнища без тіней.
  4. Посмугованість.
  5. Кіста.
  6. Розширення бічних відгалужень.
  7. Гіперехогенний край загальної панкреатичної протоки.
- Професор Т. Milosavljevic підсумував, що невизначені морфологічні зміни в ПЗ чи біль в епігастрії за умов відсутності

панкреатиту в анамнезі життя чи сімейному анамнезі пацієнта, а також при нормальному стані ПЗ під час візуалізації, попередній ЕРХПГ зі стентуванням протоки ПЗ, наявності факторів ризику (куріння, алкоголь) не є достатньою ознакою для постановки діагнозу ХП.



На тему лікування загострень ХП доповідав доктор медичних наук, професор Peter Dite (м. Острава, Чехія). Професор Dite відзначив, що зараз існує велика кількість класифікацій ХП, але більшість з них є недосконалими, оскільки враховують тільки 1 характеристику: етіологію, патогенез, морфологічні зміни, особливості клінічних проявів, ускладнення тощо. Простої, чіткої, об'єктивної класифікації ХП, яка

базувалася б на результатах неінвазивних методів дослідження й об'єднувала всі названі вище характеристики, на сьогодні немає. Згідно з поглядами сучасних авторів в основу оптимальної класифікації не може бути покладено тип чи ступінь морфологічних змін, натомість вона має базуватися на клінічних даних у комбінації з результатами функціональних та візуалізаційних досліджень (Т. Milosavljevic et al., 2010; M.T. Nichols et al., 2006). Однією з найсучасніших є класифікація TIGAR-O (B. Etemad, D.C. Whitcomb, 2001), заснована на етіологічних чинниках ХП. TIGAR-O — аббревіатура, що кодує перелік груп причинних факторів панкреатиту:

- Т — токсико-метаболічні (вживання алкоголю, куріння, гіперкальціємія, гіперпаратиреоз, гіперліпідемія, хронічна ниркова недостатність, вплив токсинів та олово-органічних сполук, прийом певних медикаментів);
- І — ідіопатичні (ХП із ранньою чи пізньою маніфестацією захворювання, тропічний кальцифікуючий панкреатит, фіброкалькульозний панкреатичний діабет);
- G — генетичні (дефіцит  $\alpha 1$ -антитрипсину, аутосомно-домінантні та аутосомно-рецесивні мутації генів);
- А — аутоімунні (ізолюваний аутоімунний ХП або ХП як синдром у разі хвороби Шегрена, запальних захворювань кишечника, первинного біліарного цирозу);
- R — рецидивуючий і тяжкий гострий панкреатит (постнекротичний, ішемічний — унаслідок судинних хвороб, постпроменевий);
- О — обструктивні (розділена ПЗ — pancreas divisum, обструкція проток пухлиною, посттравматичними рубцями тощо, преампулярні кісти, дивертикули дуоденальної стінки).

Усі зазначені причинні фактори діють через обмежену кількість ланок патогенезу, основними з яких є оксидативний стрес, порушення обміну речовин у тканині залози, фіброз, некроз, розширення протокової системи та формування кальцифікатів. D.C. Whitcomb і співавт. (1996) запропонували цікаву гіпотезу патогенезу панкреатиту, що об'єднує більшість попередніх теорій і включає молекулярні та клітинні патогенетичні механізми. Крім того, так звана гіпотеза SAPE описує загальний кінцевий шлях для розвитку запалення ПЗ будь-якої етіології. Згідно з цією гіпотезою на 1 стадії патогенезу ХП відбувається вплив алкоголю, оксидативного стресу, медикаментів та ін. на ацинарні клітини ПЗ. На 2 стадії відзначається активація трипсину, виникає перший епізод гострого панкреатиту (так звана подія, що насторожує), під час якого має місце потужна запальна відповідь за участю прозапальних клітин (нейтрофілів та лімфоцитів) і цитокінів (фактора некрозу пухлини, трансформуючого фактора росту  $\beta$ , інтерлейкіну-6), а також запускаються фібротичні процеси. Надалі за умов припинення дії етіологічних факторів стан ПЗ нормалізується, а у випадку продовження їхнього впливу активовані зірчасті клітини залози починають інтенсивно продукувати колаген, що призводить до периацинарного фіброзу та хронічного запалення.

Також професор Р. Dite зупинився на різновидах хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП), що включають спадковий панкреатит (мутації PRSS1, SPINK1, CFTR), розділену ПЗ і аутоімунний панкреатит. За словами професора Р. Dite, лікування ХРП є симптоматичним та включає модифікацію способу життя, застосування знеболюючих

засобів, ендоскопічне та хірургічне лікування. До різновидів ендоскопічного лікування ХРП належать: панкреатична сфінктеротомія, відділення конкрементів з/без дистанційної ударнохвильової літотрипсії, дилатація стриктур, стентування протоки ПЗ, дренування порожнин псевдокіст (трансмуральне чи транспапільярне), холангіостомія (біліарна сфінктеротомія, дуодено/назобіліарні стенти).

На запитання, чи є різниця між капсульованими й таблетованими препаратами ферментів ПЗ професор Р. Dite зазначив, що капсульовані ферменти призначені насамперед для замісної терапії зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, а таблетовані — при больових формах панкреатитів з метою пригнічення продукції ферментів ПЗ.



Під час доповіді доктора медичних наук, професора М. Banic (Університетська лікарня Дубрава, м. Загреб, Хорватія) слухачі мали можливість ознайомитися з темою гострого та хронічного панкреатитів при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК). Професор М. Banic повідомив, що при неспецифічному виразковому коліті (НВК) ризик виникнення гострого панкреатиту (ГП) збільшується вдвічі, а при хворобі

Крона — в 4 рази. Найбільш поширеними причинами ГП в умовах ЗЗК є конкременти жовчного міхура та застосування лікарських засобів, менш поширеними — наслідки ЕРХПГ чи балонної ендоскопії, гіпертригліцеридемії, первинного склерозуючого холангіту, грануломатозного запалення ПЗ, хвороби Крона дванадцятипалої кишки (ДПК) зі стенозом. Незважаючи на досить широкий перелік причинних факторів, 10-30% ГП при ЗЗК має невідому етіологію. Основними медикаментами, що викликають ГП при ЗЗК, є тіопурини, рідше — глюкокортикоїди, метронідазол, препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК). Тіопуриновий ГП виникає протягом перших 4 тижнів терапії у 3-4% пацієнтів, що отримують подібне лікування, найчастіше у жінок. Пацієнти з такими ГП мають бути госпіталізовані до відділення невідкладної медичної допомоги, а першим заходом лікування є припинення прийому тіопуринів та 5-АСК. Далі слід провести активну інфузійну терапію (бажано розчином Рінгера з лактатом) та знеболення, забезпечити парентеральне харчування при персистуючому гастропарезі, кишковій непрохідності чи болю після прийому їжі. В умовах активного ЗЗК як лікування основного захворювання слід розглянути прийом інфліксимабу. На відміну від гострого, хронічний панкреатит при ЗЗК зазвичай є ідіопатичним та частіше виникає у молодих чоловіків із НВК. Досить часто клінічною ознакою такого ХП є ЕНПЗ, яка зустрічається в 4-18% випадків. Підвищення ферментів ПЗ також зустрічається нерідко і супроводжує 11-14% ХП на тлі ЗЗК.

Особливо професор М. Banic наголосив на безсимптомних патологіях ПЗ при ЗЗК, які виявляються на секції у 38% пацієнтів з хворобою Крона та 53% з НВК. Причини таких патологічних станів можуть бути такі недіагностовані патологічні стани: рак ПЗ, псевдокісти, застосування медикаментів (у тому числі метоклопраміду, ранітину, суліндаку), ниркова недостатність, хронічний алкоголізм, целиакія, ВІЛ/СНІД, ЦД, кісти яєчників та фаллопіїєвих труб. Для уникнення цього слід моніторувати рівень амілази у пацієнтів із ЗЗК та вчасно проводити додаткові обстеження.



На тему ферментозамісної терапії та рекомендацій стосовно харчування хворих із хронічним панкреатитом зі слухачами курсу спілкувався доктор медичних наук, професор Heinz Hammer (Медичний університет у м. Грац, Австрія). За словами професора, ПЗ має суттєвий екзокринний резерв, тому стеаторея не виникає, доки екзокринна тканина залози не буде зруйнована на 90%. З роками перебігу ХП відсоток пацієнтів без

ЕНПЗ поступово падає, і приблизно через 10 років після початку захворювання екзокринна недостатність спостерігається у кожного 2-го пацієнта. Тому контроль за зовнішньосекреторною функцією ПЗ є особливо важливим для сімейних лікарів, які мають можливість спостерігати за хворими протягом тривалого часу. Професор Н. Hammer наголосив на тому, що непрямими ознаками виникнення ЕНПЗ є поява кальцифікатів ПЗ та зниження інтенсивності болю (B. Mullhaupt et al., 2005). Ці ознаки можуть



виступати корисним первинним діагностичним інструментом, який потребує підтвердження (наприклад, за допомогою визначення фекальної еластази).

Симптомами ЕНПЗ є флатуленція, біль у животі, зниження маси тіла, кахексія, рецидивне блювання, зниження апетиту, стеаторея, діарея, метеоризм, дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) та остеопороз. У пацієнтів з ХП у декілька разів частіше виникають переломи кісток стегна, хребта і зап'ястя (A.S. Tignor et al., 2010). ПЗ має суттєвий екзокринний резерв, тому стеаторея не виникає допоки екзокринна тканина залози не буде зруйнована на 90%.

Згідно з даними літератури поширеність ЕНПЗ при ХП суттєво варіює в різних країнах — від 31-45 до 85%. У польському дослідженні було продемонстровано зростання поширеності ЕНПЗ залежно від тривалості ХП: в умовах анамнезу панкреатиту <5 років ЕНПЗ спостерігалася в 5,1% пацієнтів, 5-10 років — у 19,4% осіб, >10 років — у 36,5% хворих. Частота виявлення ЕНПЗ залежить також від ступеня та тяжкості перебігу панкреатиту (P. Levy et al., 2014).

Не викликає сумнівів те, що ферментозамісна терапія кислотостійкими препаратами покращує самопочуття та нутритивний статус пацієнтів. Рекомендації Німецької, Австрійської та Швейцарської спілок клінічного харчування (DGEM, AKE, SSNC, 2014) вказують на те, що у разі можливості компенсації ЕНПЗ за допомогою замісної ферментної терапії споживання жирів обмежувати не варто, оскільки воно може стати причиною дефіциту вітамінів та порушення нутритивного статусу. Безумовно, потрібно дотримуватися дієтичних рекомендацій, в харчуванні віддавати перевагу невеликим порціям їжі, а також відмовитися від алкоголю. Панкреатичні ферменти мають використовуватися у таких груп пацієнтів:

- особи із зареєстрованою стеатореєю (>15 г/добу);
- хворі з патологічними проявами фекальної екскреції жиру;
- хворі з патологічним результатом функціонального дослідження ПЗ та наявністю клінічних проявів мальабсорбції;
- пацієнти з наявними ознаками мальабсорбції (наприклад, втратою ваги) чи болем унаслідок мальдигестії/мальабсорбції, навіть при помірно підвищеній екскреції жиру з калом (7-15 г/добу).

Професор Н. Наммер нагадав, що до появи таких сучасних препаратів як Пангрол, для ферментозамісної терапії використовувалася значна кількість лікарських форм: незахищені ензими, кислотостійкі таблетки, кислотостійкі рН-чутливі міні-таблетки в капсулах. Незахищені ензими продемонстрували свою клінічну неспроможність, оскільки незворотно руйнуються при рН<4. Ще 1900 р. було створено препарат панкреатину в оболонці, яка містить 10% таніну. Вдосконалення технології виробництва ферментних медикаментів відбувалося шляхом нарощування кислотостійкості й оптимізації розміру частинок діючої речовини. Кислотостійкі таблетки не підлягають руйнівній дії шлункового соку, але не перемішуються з їжею належним чином, що зумовлює так звану постпрандіальну затримку. У дослідженнях показано, що покращення евакуації препарату з хімусом відбувається за умов збільшення площі контакту діючої речовини та харчової грудки, що можливо при зменшенні розміру частинок препарату. Тому поява в 1963 р. ферментних медикаментів у вигляді гранул ознаменувала виникнення 2-го покоління ферментних засобів.

На відміну від попередніх двох форм кислотостійкої рН-чутливі міні-таблетки вивільняються з розчинних капсул у шлунку, перемішуються з їжею та виділяють діючу речовину у проксимальних відділах ДПК, що є необхідною передумовою успішного заміщення власних ферментів ПЗ.

Зокрема, професор Н. Наммер наголосив, що є 2 вимоги до сучасних ферментних препаратів, таких як Пангрол, — захищеність ліпази від дії шлункового соку та невеликі розміри міні-таблеток — 2-3 мм, що забезпечує оптимальне перемішування з їжею.

Так, в багаточисельному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Н. Ramesh і співавт. (2013), яке тривало 51 тиждень, було доведено, що застосування панкреатину в дозах, що мали ліполітичну активність 80000 ОД Є.Ф. (під час кожного з 3 основних прийомів їжі) та 40000 ОД Є.Ф. (під час кожного з 3 перекусів), забезпечило значне покращення всмоктування жирів, нормалізацію маси тіла та більшості показників біохімічного аналізу крові. У пацієнтів також відзначалося зменшення вираженості клінічних симптомів (абдомінального болю, флатуленції) і частоти дефекацій (з 2,8 до 1,6 р/добу;  $p<0,001$ ), покращення якості життя. Застосування панкреатину протягом року продемонструвало хороший профіль безпеки та переносимості препарату.

Таким чином, адекватна ферментотерапія сучасними препаратами (Пангрол) покращує самопочуття пацієнта та його нутритивний статус.

У наступній своїй доповіді, що стосувалась причин та наслідків екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, професор Н. Наммер відзначив, що між цими різновидами

дисфункції залози існує патофізіологічний зв'язок, тому ізолювання ЕНПЗ виникає рідко. Значна частина причинних факторів ХП, у тому числі вірусні інфекції, аутоімунні ураження та генетичні мутації, веде до ураження як ендо-, так і екзокринних тканин ПЗ. Науковцями також доведено існування так званої інсулоацинарної осі. Сутність цього феномену пояснюють тим, що екзокринна тканина ПЗ знає регуляторного впливу високих концентрацій гормонів ендокринної тканини ПЗ (Keller et al., 2005). Зокрема, інсуліну властива трофічна дія на ацинарні клітини, тому в умовах його дефіциту страждає не лише ендокринна, а й екзокринна функція ПЗ. Крім того, діабетична ангіопатія включає в себе панкреатичну мікроангіопатію, що веде до фіброзу й атрофії ПЗ (Vassal J.B. et al., 1964), а діабетична нейропатія призводить до пригнічення ентеропанкреатичних рефлексів і зменшення продукції залозою травних ферментів. Таким чином, обидва ці ускладнення ЦД викликають ЕНПЗ (H. El Newihi et al., 1988). При ЦД 1 типу ЕНПЗ наявна у близько 50% пацієнтів, 2 типу — у близько 35% пацієнтів, а морфологічні зміни ПЗ наявні у 2-5 хворих з ЦД обох типів. Зазвичай ЕНПЗ у пацієнтів з ЦД проявляється на початку перебігу діабету та далі не прогресує. Професор Н. Наммер підкреслив, що клінічна роль ЕНПЗ потребує подальшого наукового дослідження, а також навів докази, що ферментозамісна терапія в разі ЕНПЗ може покращити не тільки абдомінальні симптоми хвороб ПЗ, а й перебіг ЦД.

Наступна секція курсу післядипломної освіти для гастроентерологів охоплювала проблематику коморбідної патології в гастроентерології.



Лекція доктора медичних наук, професора Laszlo Herszenyi (Університет Земельвайса, м. Будапешт, Угорщина) була присвячена довгостроковому моніторингу хронічного панкреатиту. Професор L. Herszenyi відзначив зростання частоти виникнення ХП у всьому світі. Так, у США в 1940-1949 рр. щорічна захворюваність на ХП становила 1,9 випадків на 100 тис. населення, в 1950-1959 рр. — уже 4,2 випадків, а у 2004 р. збільшилася майже вдвічі —

до 8,1 випадків. Ще більш різке зростання цього показника спостерігається у Великій Британії, де в 1960-1964 рр. він становив <1 на 100 тис. населення, натомість у 1999-2000 рр. зріс до 8,6. Винятком не стали й країни Азійського регіону. Зокрема, в Японії 1974 р. повідомляли про 2 випадки ХП на 100 тис. населення на рік, а у 2002 р. — вже про 14,4 (J. Jupp et al., 2010). Щороку підвищується й частота госпіталізацій з приводу цього захворювання, а отже, і його соціально-економічний вплив. Смертність унаслідок ХП протягом 5 років після встановлення діагнозу становить 15,3%, протягом 15 — 48,4%, 25 — 71,9% (Pedrazzoli et al., 2008). Згідно з даними літератури поширеність ЕНПЗ — одного з основних симптомів ХП — суттєво варіює в різних країнах, складаючи від 31-45% до 85%. У польському дослідженні було продемонстровано зростання поширеності ЕНПЗ залежно від тривалості ХП: в умовах анамнезу панкреатиту <5 років ЕНПЗ спостерігалася в 5,1% пацієнтів, 5-10 років — у 19,4% осіб, >10 років — у 36,5% хворих. Частота виявлення ЕНПЗ залежить також від ступеня та тяжкості перебігу панкреатиту (P. Levy et al., 2014). Наведені статистичні дані демонструють надзвичайну актуальність цієї проблеми у світовій медицині. Безумовно, найпоширенішою причиною ХП є алкогольна залежність. У Європі зловживання алкоголем спричиняє до 84,8% панкреатитів, у Південній Америці — близько 89,6%, в індустріально розвинених країнах Азійсько-Тихоокеанського регіону — до 95%, в Африці — до 93% (J. Jupp et al., 2010). Роль алкоголю в патогенезі ХП полягає в підвищенні в'язкості секрету ПЗ, створенні умов для утворення кристалів та посиленні синтезу білка. Куріння збільшує ризик виникнення ХП у 10 разів шляхом впливу на секрецію бікарбонатів, індукції оксидативного стресу та з огляду на збільшення ймовірності появи кальцифікатів (S. Tyler et al., 2004).

У природному перебігу ХП виокремлюють ранню, середню та пізню фази. Рання фаза триває близько 5 років від початку захворювання. У цій фазі зазвичай виникають кілька нападів гострого панкреатиту, що супроводжуються сильним болем і часто завершуються госпіталізацією та хірургічним втручанням. У 80% пацієнтів із рецидивуючим гострим алкогольним панкреатитом протягом 5 років спостерігається перехід захворювання у ХП (R. Ammann et al., 1994). У середній фазі, що триває 5-10 років, частота гострих проявів хвороби знижується, виникають стриктури основної жовчної протоки, хронічні псевдокісти, кальцифікати, прогресуюча недостатність ПЗ. Пізня фаза розпочинається приблизно через 10-15 років після початку захворювання і вкрай рідко супроводжується гострими нападами панкреатиту. Натомість посилюється ЕНПЗ, з'являється стеаторея та виникає інсулінозалежний цукровий діабет (P. Levy et al., 2014). Крім синдрому недостатності травлення/всмоктування, основними характеристиками пізньої стадії ХП є дефіцит жиророзчинних вітамінів,

інтенсивний абдомінальний біль, жовтяниця, портальна гіпертензія, обструкція або стеноз загальної жовчної протоки, загальної панкреатичної протоки та ДПК.

Виділяють 4 варіанти больового синдрому при ХП. Біль, безпосередньо зумовлений захворюванням, є результатом активних запальних процесів, ішемії тканин залози, зміненої ноцицепції внаслідок нейрогенного запалення та сенсibilізації, а також протокової чи тканинної гіпертензії в результаті підвищеного рівня холецистокініну. Також виокремлюють біль, викликаний ускладненнями, зокрема появою запального інфільтрату в головці ПЗ, обструкцією жовчної протоки чи ДПК, виникненням псевдокіст і раку ПЗ. До ятрогенного болю найчастіше призводить гастропарез чи закреп унаслідок дії наркотичних засобів. Останньою групою в цьому переліку є біль, спричинений супутніми хворобами: виразкою шлунка та ДПК, жовчнокам'яною хворобою, мезентеріальним ішемічним синдромом, стриктурою тонкого кишечника, рубцями після хірургічних втручань (J.M. Braganza et al., 2011).

Тактика лікування абдомінального болю в разі ХП передбачає відмову від вживання алкоголю та тютюнових виробів, застосування медикаментозних препаратів: антиоксидантів, знеболювальних лікарських засобів (нестероїдних протизапальних препаратів, опіоїдів), антиконвульсантів (габапентину), трициклічних антидепресантів (амітриптиліну), похідних соматостатину (октреотиду) і препаратів ферментів ПЗ. За відсутності ефекту консервативної терапії рекомендується ендоскопічне чи хірургічне лікування (S. Chauhan et al., 2010), а також консультація психіатра. Діагностичний алгоритм при ХП з больовим синдромом обов'язково передбачає пошук ускладнень хвороби, особливо малігнізації. До ендоскопічних методик лікування ХП належать дренування протоки ПЗ, порожнин псевдокіст; холангіостомія, дуоденобіліарне стентування. Разом із тим в аспекті зменшення болю та покращення якості життя хірургічне втручання є більш ефективним, ніж ендоскопічне. Тактикою вибору є дуоденозберігаюча резекція головки ПЗ. З метою мінімізації ускладнень та зниження смертності подібні операції мають проводитись у великих спеціалізованих центрах. Доведеними показаннями до хірургічного лікування є неефективність консервативного та ендоскопічного втручання, нестерпний біль, підозра на новоутворення, стеноз ДПК чи загальної жовчної протоки, що не піддається лікуванню. Додаткові показання включають псевдоаневризму й ерозію судин ПЗ, великі псевдокісти ПЗ (недоступні для радіології/ендоскопії), внутрішню норицю чи множинні нориці залози (K. Bachmann et al., 2010).

Доктор медичних наук, професор Р. Діте виступив із доповіддю на тему диференційного діагнозу осередкових уражень ПЗ. Так звані осередкові або фокальні ураження ПЗ включають новоутворення ПЗ, кістозні та змішані ураження, а також парадуоденальний панкреатит (ПдП). Гістологічна картина ПдП характеризується кістозним ураженням інтрадуоденальної стінки, розширенням панкреатичної протоки, наявністю гігантських клітин та гіпергранулоцитозу, гіперплазією бруннерових залоз, появою міофібробластів та проліферацією нейронів у гетеротопічній ацинарній тканині ПЗ (N.V. Adsay і співавт., 2004). Патогенез ПдП включає вплив алкоголю та утворення конкрементів з подальшою обструкцією малого сосочка і виникненням застою панкреатичного секрету, який веде до повторних нападів панкреатиту та хронічного локального запалення. Це запалення, в свою чергу, викликає кістозну дистрофію стінки ДПК. Діагностичними критеріями ПдП є потовщення стінки ДПК, кістозні утворення на ній, фокальне ураження в ділянці головки ПЗ за умов близького контакту зі стінкою ДПК. Для консервативної терапії ПдП застосовуються аналоги соматостатину, але перевага надається ендоскопічному та хірургічному лікуванню.

Частина доповіді професора Р. Діте була присвячена також аутоімунному панкреатиту (АІП) та його критеріям за системою HISORt. Категорії критеріїв цієї системи включають гістологічну, візуалізаційну, серологічну, а також 2 клінічні категорії — залучення до патологічного процесу інших органів та відповідь на терапію глюкокортикоїдами. Для лікування АІП застосовується стероїдна терапія, імуносупресія (у разі невдачі 1-го варіанту), ендоскопічне лікування. Існують декілька досліджень стосовно лікування біологічними препаратами. У висновку було сказано, що для диференційної діагностики між злоякісними та доброякісними осередковими ураженнями ПЗ слід ретельно оцінити анамнез та симптоми хвороби, провести візуалізаційні дослідження (ендоскопічне УЗД, КТ, МРТ, ЕРХПГ), а у випадках підозри на АІП визначити рівень сироваткового імуноглобуліну G4 чи провести товстоگیлову біопсію залози.

Загалом курс післядипломної освіти для гастроентерологів на тему хвороб ПЗ та печінки за участю іноземних доповідачів-спеціалістів минав надзвичайно успішно та дозволив лікарям-слухачам підвищити свою компетентність із питань клініки, діагностики та лікування цих захворювань.

Підготувала Лариса Стрільчук



# Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств

Хотя функциональные гастроинтестинальные симптомы известны уже на протяжении нескольких столетий, такое понятие, как функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), появилось всего несколько десятилетий назад. В настоящее время ФГИР рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

## Исторический экскурс

В конце 1980-х годов усилиями итальянских профессоров А. Торсоли и Е. Корразиари, а также канадского профессора Б. Томпсона и других ведущих гастроэнтерологов мира была создана общественная организация, именуемая «Римским фондом». Ее основной целью стало изучение патофизиологии ФГИР, разработка, совершенствование и внедрение их классификации, диагностических критериев и практических алгоритмов ведения больных. Именно для диагностики ФГИР на основании характерных симптомов и их сочетаний и были разработаны 4 версии так называемых Римских критериев диагностики ФГИР, которые вышли, соответственно, в 1994, 1999–2000, 2006 и 2016 гг.

В 1999 г. в Римских критериях II впервые было представлено новое научное направление в гастроэнтерологии, получившее название «Нейрогастроэнтерология», которое стало изучать фундаментальные и прикладные аспекты ФГИР. Тогда же была предложена новая концепция гастроинтестинальных заболеваний, нарушений моторики и ФГИР, основывающаяся на 3-х базовых положениях: 1) органические (структурные) расстройства (например, эзофагиты, воспалительные заболевания кишечника и др.) классифицируются в рамках органной морфологии, а критерии их диагностики основываются на макро- и микроскопических изменениях; 2) нарушения моторики (например, гастропарез, интестинальная псевдообструкция) классифицируются на основании изменений функции органов и специфических расстройств, они диагностируются на основании повторных физиологических тестов (например, измерение скорости кишечного транзита или опорожнения желудка); 3) ФГИР (например, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника — СРК) зависят от интерпретации пациента и его восприятия болезни, то есть классифицируются и диагностируются в первую очередь на основании совокупности симптомов.

Уже в середине 1990-х гг. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США рекомендовало использовать Римские критерии для СРК в фармакологических исследованиях, после чего Римский фонд стал поддерживать ведущими фармацевтическими компаниями мира. Это позволило в 2000 г. издать большим тиражом «Римские критерии II», в написании которых участвовало 52 автора из 13 стран мира, а в 2006 г. — «Римские критерии III» — уже 87 авторов из 18 стран мира. Последние отличались от предыдущих версий тем, что при их разработке впервые были использованы не консенсусы экспертов, а подходы, основанные на данных доказательной медицины. После 2006 г. Римские критерии III во всем мире стали рассматриваться как основополагающие диагностические критерии ФГИР как для клиницистов, так и для исследователей.

Сразу следует сказать, что Римские критерии III выделили определенные ограничения для их применения, в частности: 1) сам термин «ФГИР», хотя и широко упоминается в литературе, является не совсем точным и несет в себе определенную степень стигматичности; 2) хотя диагностические критерии были разработаны для применения в клинической практике, они не являются специфичными для исследования патогенетических особенностей данной патологии; 3) критерии существенно упрощают полное восприятие больным своих страданий, но не могут точно идентифицировать физиологические подгруппы или биомаркеры, которые позволят проводить целенаправленную таргетную терапию; 4) критерии были разработаны на основании результатов доказательных исследований, вошедших в современную базу данных для западных стран, в связи с чем они могут иметь ограничения для применения в других странах среди людей другой культуры (например, страны Азиатско-Тихоокеанского региона). Поэтому Римский фонд адресовал эти ограничения для их последующего изучения и представления в последующих Римских критериях.

В 2008 г. руководство Римского фонда определило ключевые направления исследований, которые членам его 18 комитетов предстояло решить в течение 10 лет и представить в виде Римских критериев IV. Ключевые области интересов включили в себя визуализацию головного мозга при ФГИР, тяжесть течения СРК, особенности кишечной микробиоты, роль пищи и диеты при ФГИР, разработку Азиатского опросника, учитывающего различие азиатской и европейской культур в интерпретации симптомов и оказании первичной помощи, а также пересмотр и обновление самих Римских критериев. В течение последующих 8 лет экспертами изучались и критически оценивались все проведенные исследования в области ФГИР, создавались и пересматривались соответствующие документы. В декабре 2014 г. на согласительной конференции в г. Риме новые критерии были приняты в целом, а осенью 2015 г. — впервые опубликованы. Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на соответствующем симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (г. Сан-Диего, США). Полностью все материалы Римских критериев IV опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи — в специализированном выпуске журнала Gastroenterology (Vol. 150, № 6, May 2016).

Ниже нами рассмотрены современные определение и классификация ФГИР, основные положения Римских критериев IV, а также их основные отличия от предыдущей версии.

## Определение и классификация ФГИР

Говоря об определении понятия ФГИР, следует подчеркнуть, что оно много раз менялось в зависимости от общественных взглядов на природу различных заболеваний, уровня развития научных знаний, имеющихся научных доказательств, уровня подготовки и квалификации клиницистов. Со временем это понятие варьировало, например, от «отсутствия органических заболеваний и структурных нарушений» или «стресс-индуцированных или психических расстройств до «дисмоторных расстройств» или, согласно Римским критериям III, до «нарушений гастроинтестинального функционирования». Римские критерии IV определяют ФГИР достаточно просто — как «расстройства взаимодействия «кишка—головной мозг» («ЖКТ—ЦНС») (disorders of gut-brain interaction).

Современная Римская классификация ФГИР (табл.) прежде всего основана на оценке симптомов, чем на физиологических критериях. Это имеет преимущество для применения в клинике, поскольку сразу позволяет ставить первичный диагноз. В некоторых случаях могут применяться и физиологические критерии, когда они позволяют уточнять диагноз, например, при аноректальных расстройствах. Кроме того, классификация построена по анатомическому принципу, позволяющему в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом. Тем не менее в некоторых случаях при болевых формах ФГИР (например, при СРК, функциональной диспепсии, центрально-опосредованном абдоминальном болевом синдроме) точно локализовать боль очень трудно.

## Изменения, внесенные в Римские критерии IV

Сразу оговоримся, что в рамках одной обзорной статьи очень трудно рассмотреть все изменения, внесенные в обновленные Римские критерии. Поэтому мы ограничимся только наиболее значимыми и клинически важными моментами, не затрагивая подробно биопсихосоциальные и патофизиологические аспекты, а также практические алгоритмы ведения больных, которые также, как и подробный анализ всех обновленных критериев, будут освещены в наших последующих публикациях.

Авторы новых Римских критериев предлагают везде, где это возможно, не применять функциональную терминологию. Следует сказать, что дебаты о том, чтобы убрать или



С.М. Ткач

Таблица. Функциональные гастроинтестинальные расстройства взаимодействия ЖКТ—ЦНС

А. Эзофагеальные расстройства	А1. Функциональная загрудинная боль	
	А2. Функциональная изжога	
	А3. Рефлюксная гиперчувствительность	
	А4. Ком в горле	
	А5. Функциональная дисфагия	
В. Гастро-дуоденальные расстройства	В1. Функциональная диспепсия (ФД)	В1а. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)
		В1б. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)
	В2. Расстройства отрыгивания	В2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка
		В2б. Чрезмерная желудочная отрыжка
	В3. Тошнотные и рвотные расстройства	В3а. Синдром хронической тошноты и рвоты (СХТР)
		В3б. Циклический рвотный синдром
		В3с. Синдром чрезмерной каннабиноидной рвоты
	В4. Руминационный синдром	
С. Кишечные расстройства	С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)	СРК с преобладанием запора (СРК-З)
		СРК с преобладанием диареи (СРК-Д)
		СРК смешанного типа (СРК-См)
		Неклассифицируемый СРК
	С2. Функциональный запор	
	С3. Функциональная диарея	
	С4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
	С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром	
	С6. Опиоид-индуцированный запор	



Таблица. Функциональные гастроинтестинальные расстройства взаимодействия ЖКТ-ЦНС (окончание)			
D. Центральное-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли	D1. Центральное-опосредованный абдоминальный болевой синдром		
	D2. Наркотический кишечный синдром (опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия)		
E. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди	E1. Билиарная боль	E1a. Функциональное билиарное пузырное расстройство	
		E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди	
	E2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди		
F. Анорексальные расстройства	F1. Недержание кала		
	F2. Функциональная анорексальная боль	F2a. Синдром <i>m. levator ani</i>	
		F2b. Неспецифическая функциональная анорексальная боль	
		F2c. Прокталгия	
	F3. Функциональные расстройства дефекации	F3a. Неадекватная дефекационная пропульсия	
		F3b. Диссенергическая дефекация	
G. Педиатрические ФГИР: новорожденные и младенцы	G1. Регургитация новорожденных		
	G2. Руминационный синдром		
	G3. Циклический рвотный синдром		
	G4. Колики новорожденных		
	G5. Функциональная диарея		
	G6. Дисезия новорожденных		
	G7. Функциональный запор		
H. Педиатрические ФГИР: дети и подростки	H1. Функциональные тошнотные и рвотные расстройства	H1a. Циклический рвотный синдром	
		H1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота	
		H1c. Руминационный синдром	
		H1d. Аэрофагия	
	H2. Функциональные абдоминальные болевые расстройства	H2a. Функциональная диспепсия	H2a1. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)
			H2a2. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)
		H2b. Синдром раздраженного кишечника	
		H2c. Абдоминальная мигрень	
		H2d. Функциональная неспецифическая абдоминальная боль	
	H3. Функциональные расстройства дефекации	H3a. Функциональный запор	
		H3b. Недержание кала	

изменить термин «функциональный/ая» продолжают уже несколько десятилетий. Однако слово «функциональный/ая» уже настолько прочно вошло в медицинскую терминологию, что сейчас его пока очень трудно сразу изъять или заменить. Тем не менее его употребление имеет свои ограничения, поскольку оно является неспецифичным и достаточно знаковым для больных. Поэтому и была предложена новая дефиниция ФГИР (нарушения взаимодействия между ЖКТ и ЦНС) с целью уточнения их значения и понимания. Кроме того, слово «функциональный/ая» убрано из названия разделов (например, «Эзофагеальные расстройства» вместо «Функциональные эзофагеальные расстройства») и некоторых диагнозов (например, «недержание кала» вместо «функциональное недержание кала»), имевших место в Римских критериях III. Также диагноз «функциональный абдоминальный болевой синдром» изменен на «центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром» как более соответствующий патогенезу этого расстройства, минимизирующий значение термина «функциональный» и отражающий современную информацию о взаимодействии ЖКТ и ЦНС. Тем не менее некоторые клинические расстройства, такие, например, как «функциональная изжога» или «функциональная диарея»

остались с прежними названиями, поскольку позволяют разграничить расстройства, имеющие сходные симптомы, но протекающие с явными структурными изменениями.

В новую редакцию Римских критериев добавлены новые и модифицированы некоторые старые разделы. Например, добавлен раздел «Кишечное микроокружение и ФГИР», рассматривающий роль кишечного микробиома, пищи и питания и улучшающий понимание внутрипросветных аспектов ФГИР. Название раздела «Фармакологические и фармакокинетические аспекты ФГИР» изменено на «Фармакологические, фармакокинетические и фармакогенетические аспекты ФГИР», что отражает роль генетических факторов в формировании клинического ответа на фармакотерапию. Раздел «Возраст, пол, общество, культура и перспективы пациента» разделен на 2 части, которые более полно отражают растущий объем знаний в этой области — «Возраст, пол, женское здоровье» и «Пациент и мультикультуральные аспекты ФГИР». Раздел «Психосоциальные аспекты ФГИР» изменен на «Биопсихосоциальные аспекты ФГИР», чтобы подчеркнуть мультифакториальную природу биопсихосоциальных процессов. Как уже было сказано, раздел «Функциональный абдоминальный болевой синдром» изменен на «Центрально-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли», что подчеркивает преимущественный вклад нарушений со стороны ЦНС в формирование симптомов.

В обновленные Римские критерии IV добавлены 3 новых диагноза с известной этиологией. Так, в раздел «Центрально-опосредованные болевые гастроинтестинальные расстройства» добавлен диагноз «наркотический кишечный синдром» («опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия»), в раздел «Кишечные расстройства» — диагноз «опиоид-индуцированный запор», а в раздел «Гастроудоденальные расстройства» — диагноз «синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты». Клинические проявления этих состояний сходны с ФГИР, но должны быть отделены от них, поскольку они не являются настоящими «функциональными» расстройствами. От других ФГИР они отличаются не только известным этиологическим фактором (опиоиды или каннабиоиды), но и тем, что устранение этих факторов способствует полному выздоровлению. Поскольку эти расстройства еще недостаточно хорошо изучены, их на сегодняшний день пока еще нельзя воспринимать как отдельные нозологические формы (такие, например, как лактазная недостаточность или микроскопические колиты). Тем не менее они включены в новую редакцию Римских критериев, поскольку отражают новую дефиницию ФГИР: расстройства взаимодействия между кишечником и головным мозгом связаны с нарушением функции ЦНС или энтерической нервной системы (ЭНС).

Кроме того, в подраздел В3 введено новое определение В3а — «Синдром хронической тошноты и рвоты», который объединил ранее существовавшие понятия «Хроническая идиопатическая тошнота» и «Функциональная рвота». Это связано с частым сочетанием этих двух симптомов и недостатком доказательств эффективности отдельных диагностических и лечебных подходов у больных с тошнотой и рвотой. Хотя мы по-прежнему идентифицируем пациентов, имеющих только одну тошноту, клинические подходы к диагностике и ведению больных с тошнотой и рвотой одинаковые.

В раздел «Эзофагеальные расстройства» добавлен диагноз «рефлюксная гиперсенситивность», который отделен от понятия «функциональная изжога» и, соответственно, от неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Под это определение попадают пациенты, имеющие физиологический гастроэзофагеальный рефлюкс, но чрезмерно чувствительные к физиологическому действию кислоты и вследствие этого испытывающие изжогу.

Пересмотрены диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди (ДСО). Прежние рекомендации проведения папиллосфинктеротомии при типе III ДСО (расширение холедоха, повышение уровня трансаминаз и панкреатических ферментов) не нашли своего убедительного подтверждения и сопровождалась повышением риска развития панкреатита, прободения и кровотечения. Поэтому прежний тип III ДСО (согласно классификации Милуоки) из новых критериев удален, пациентам без доказательства обструкции желчного протока не должна проводиться эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с манометрией и возможной последующей сфинктеротомией, а рекомендуется проводить симптоматическое лечение. При лечении ДСО билиарного типа с умеренными доказательствами билиарной обструкции до проведения сфинктеротомии должны рассматриваться и другие диагностические опции.

Функциональные кишечные расстройства в новой редакции Римских критериев рассматриваются как спектр кишечных симптомов, который формирует 5 различных категорий: СРК, функциональный запор, функциональная диарея, функциональное вздутие/растяжение и неспецифическое функциональное кишечное расстройство. При этом несколько изменена идентификация субтипов СРК. Как известно, в Римских критериях III разделение на субтипы (СРК с запором, диареей, смешанный или

неклассифицируемый) основывалось на пропорции нарушения консистенции стула по Бристольской шкале по отношению к общему стулу. Однако, поскольку у многих пациентов часто отмечаются длительные периоды стула нормальной консистенции, это приводит к необоснованному увеличению числа пациентов с неклассифицируемым субтипом СРК по отношению к другим субтипам. В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать только пропорцию измененного стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий), а не весь стул (включая нормальный). В результате существенно уменьшилось число больных с неклассифицируемым субтипом СРК. Кроме того, в определении СРК изменена частота абдоминальной боли — для постановки диагноза СРК пациент должен испытывать абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю в течение 3 последних месяцев (для сравнения, в Римских критериях III было по меньшей мере 3 дня в течение месяца). Из диагностических критериев СРК также удалено такое понятие как «дискомфорт», так как оно разными пациентами по-разному трактовалось на разных языках, было слишком неопределенным, а в 4 из 5 случаев диагноз СРК ставился без учета этого понятия. Кроме того, в новых критериях фраза «улучшение после дефекации» модифицирована на «связанная с дефекацией», поскольку у большого числа пациентов с СРК после дефекации отмечается не уменьшение, а усиление абдоминальной боли. Также определение «начало абдоминальной боли» удалено из критериев 2 и 3, поскольку не все пациенты с СРК отмечают первое появление абдоминальной боли совместно с нарушением частоты или консистенции стула.

Следует отметить, что новые Римские критерии, основанные на симптомах, имеют свои ограничения при использовании в клинической практике, хотя во всем мире широко применяются в клинических исследованиях. В частности, диагнозы могут исключать пациентов, которые не полностью отвечают Римским критериям, хотя получают такое же лечение. Например, пациенты с абдоминальной болью и кишечной дисфункцией в течение менее чем 6 месяцев или с частотой менее 1 эпизода в неделю, или те, кто имеет менее 2-х из 3-х критериев при ассоциации абдоминальной боли с нарушениями стула, или те, у кого абдоминальная боль не ассоциируется с нарушениями стула, не отвечают Римским критериям IV, и им диагноз СРК не ставится. Более того, пациент может иметь 2 и более ФГИР (например, СРК и ФД), хотя при проведении клинических испытаний такое сочетание исключается. Кроме того, поставленные на основании Римских критериев IV диагнозы далеко не всегда позволяют оптимизировать терапию функциональных расстройств. Например, пациент с ФД, имеющий умеренные симптомы без снижения качества жизни может не нуждаться в специальной терапии. Наоборот, такой же пациент с выраженной болью, депрессией и похуданием вследствие ограничений в питании будет требовать соответствующего лечения.

Кроме изменений в диагностических критериях, в обновленных рекомендациях представлены **новые подходы к оптимизации лечения и взаимоотношений между врачом и пациентом с ФГИР**. Рекомендуется 12 следующих шагов для усиления терапевтического воздействия.

1. Улучшение удовлетворенности пациента, которое во многом зависит от его восприятия врача как человека, компетентного специалиста, интересующегося психологическими проблемами и предоставляющего всю достоверную медицинскую информацию. Также важна невербальная коммуникация: хороший контакт глазами, мягкий тембр голоса, закрытая межличностная дистанция, создание партнерских взаимоотношений.

2. Сбор анамнеза путем непрямого, интеллигентного, направленного на пациента интервью. Рекомендуется внимательно и активно выслушивать пациента, задавая ему вопросы, больше направленные на его чувства, мысли и опыт, чем стандартные вопросы.

3. Выяснение непосредственной причины визита пациента: 1) новые или старые факторы риска (диетические погрешности, сопутствующие медицинские проблемы, включая побочные эффекты новых лекарств); 2) выяснение наличия серьезных заболеваний (в том числе у членов семьи); 3) выяснение личностных или семейных стресс-факторов (годовщина смерти члена семьи, неприятности на работе, злоупотребления алкоголем, наркотиками и др.); 4) ухудшение течения сопутствующей психиатрической патологии (депрессия, тревожность и др.); 5) ухудшение ежедневных функций (ухудшение работоспособности, физической активности, общения на работе).

4. Проведение внимательного физического осмотра и назначение экономически обоснованных недорогих исследований.

5. Выяснение того, как пациент понимает свою болезнь и ее причины.

Продолжение на стр. 26.



С.М. Ткач, д. мед. н., професор, головний научний співробітник Українського научно-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства здоров'я України

# Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств

Продолжение. Начало на стр. 24.

6. Подробное объяснение пациенту сущности симптомов, которые его больше всего беспокоят (например: «Я понимаю, что вы уверены, что у вас имеется вовремя недиагностированная инфекция. По моему мнению, инфекции уже нет, но она какое-то время воздействовала на ваши нервные окончания, поэтому вы продолжаете ощущать остаточные боли по типу фантомных»).

7. Выяснить, какое улучшение больной ожидает от вас и реалистично на это ответить (например: «Как вы думаете, чем я мог бы вам помочь?»).

8. По возможности, установить связь между симптомами и стресс-факторами, в которые пациент верит. Большинство пациентов не в состоянии связать стрессорные воздействия с болезнью, хотя признают их влияние на эмоциональное состояние.

9. Установить строгие ограничения, включая лекарства (например: «Я понимаю, что вы испытываете сильные боли, но сильные лекарства, например, наркотики, вам не показаны, поскольку принесут еще больший вред»).

10. Вовлечь самого пациента в процесс лечения (например: «Давайте рассмотрим вместе с вами такой вариант лечения»).

11. Давать врачебные рекомендации соответственно интересам пациента (например: «Антидепрессанты обычно назначаются для лечения депрессии, но вам мы их назначаем для уменьшения боли, причем в дозах, которые намного меньше тех, которые используются для лечения депрессии»).

12. Постараться обеспечить длительные взаимоотношения с пациентом, или пациента с врачом первичного звена (например: «В зависимости от результатов этого лечения я буду думать и о других методах терапии, для этого мне нужно вас наблюдать»).

В новых Римских критериях большое внимание также уделено установлению тяжести течения ФГИР как руководства для проведения соответствующего лечения. Поэтому при планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ФГИР.

**Легкое течение.** Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу, обычно не имеют ухудшения функций или психологического дистресса. Симптоматика часто связана с гастроинтестинальной дисфункцией (тошнота, диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или меняется незначительно. Такие пациенты редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений. В таких случаях рекомендуется подробно объяснять пациентам сущность симптомов, рассказывать, как с ними бороться немедикаментозными методами, обычно с помощью модификации диеты (ограничение или исключение некоторых пищевых субстанций — глютен, лактозы, FODMAPs, жирной пищи, алкоголя).

**Течение средней тяжести.** Таких пациентов несколько меньше — около 30-35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающего(их) симптома(ов). Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение 2-х недель с целью идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них. Кроме того,

таким больным рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

**Тяжелое течение.** Около 20-25% больных имеют выраженные и нередко — рефрактерные симптомы. У них часто имеется и нередко доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются на консультации ко многим врачам и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность больного за лечение и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

## Заключение

Таким образом, за 10 лет, прошедших со времени публикации Римских критериев III, было накоплено достаточно большое количество новых знаний о природе ФГИР, их диагностике и новых подходах к ведению больных, что нашло свое отражение в обновленных Римских критериях IV. Еще раз подчеркнем, что в данном обзоре мы представили только их основные положения и изменения по сравнению с предыдущими рекомендациями, но не рассматривали подробно новые взгляды на патогенез ФГИР, а также современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с функциональной гастроинтестинальной патологией. Безусловно, каждый раздел и подраздел обновленных Римских критериев IV нуждается в подробном рассмотрении и анализе. Надеемся, что в своих последующих публикациях мы более подробно рассмотрим обновленные алгоритмы диагностики и лечения конкретных ФГИР. Это представляется важной задачей, поскольку новые рекомендации следует рассматривать как непосредственное руководство по диагностике и лечению функциональных гастроинтестинальных расстройств на ближайшие 8-10 лет, вплоть до их обновления и появления Римских критериев V.

3

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2016 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

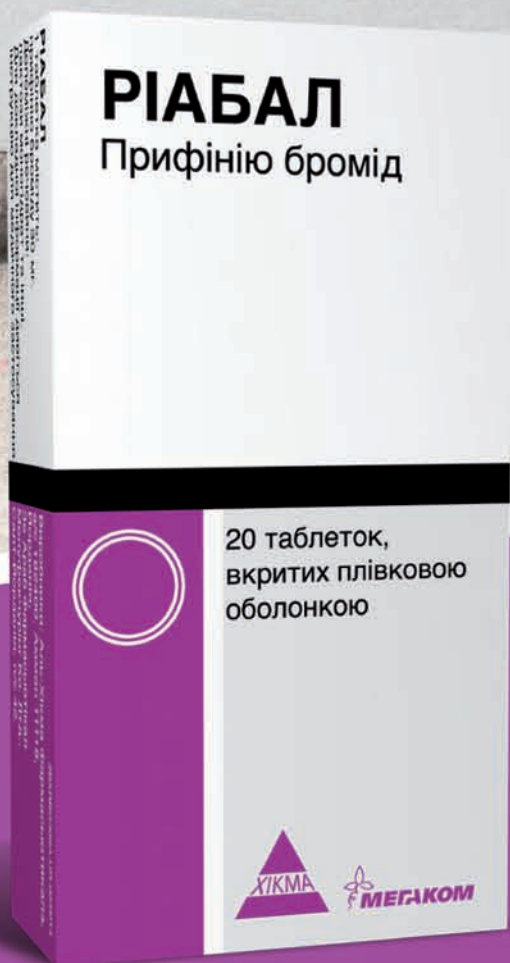
Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28,  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Дата здійснення операції	Сума:																	Контролер:	Касир:									
Платник:	Платник:																	Контролер:	Касир:									
Місце проживання:	Місце проживання:																	Контролер:	Касир:									
Отримувач:	Отримувач:																	Контролер:	Касир:									
Код ЄДРПОУ:	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:	Призначення та період платежу:																	Контролер:	Касир:									
Платник:	Платник:																	Контролер:	Касир:									
Дата здійснення операції	Сума:																	Контролер:	Касир:									
Платник:	Платник:																	Контролер:	Касир:									
Місце проживання:	Місце проживання:																	Контролер:	Касир:									
Отримувач:	Отримувач:																	Контролер:	Касир:									
Код ЄДРПОУ:	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:	Призначення та період платежу:																	Контролер:	Касир:									
Платник:	Платник:																	Контролер:	Касир:									

Повідомлення

Квитанція





# 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, тазових сечових 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, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату. Р. п.: № UA/2908/03/01



# Новое в профилактике, диагностике и лечении желчнокаменной болезни

Практическое руководство Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2016)

Желчнокаменную болезнь (ЖКБ, холелитиаз) обнаруживали у людей на протяжении многих веков. Известно, что заболевание может протекать бессимптомно или сопровождаться разнообразными диспепсическими и болевыми проявлениями с развитием осложнений. Быстрое увеличение распространенности ЖКБ отмечено во второй половине XX столетия преимущественно в промышленно развитых странах. Так, в это время холелитиаз выявляется у 10-15% взрослого населения Европы и США. Это одно из самых распространенных и финансово затратных для лечения заболеваний пищеварительной системы, требующих госпитализации. В мире по поводу этого заболевания ежегодно оперируют 2,5 млн человек. И все же удаление желчного пузыря не решает проблему ЖКБ. Необходимо подчеркнуть, что течение заболевания имеет комплексный характер. В патологическом процессе образования желчных камней кроме билиарной системы активную роль играют печень и кишечник. Примерно у 40% пациентов после холецистэктомии сохраняются или через какое-то время возникают нарушения работы пищеварительной системы, прямо или косвенно связанные с самой операцией, а также заболевания, прогрессирующие после операции. Это значительно снижает качество жизни пациентов. Имеются данные, что холецистэктомия повышает риск развития аденоматозных полипов и рака толстой кишки, желудка, печени.

К сожалению, многие врачи до сих пор рассматривают ЖКБ как хирургическую патологию. Однако последние годы ситуация начинает меняться. Основанием для пересмотра существующего понимания ЖКБ явились успехи, достигнутые в изучении билиарного литогенеза. Благодаря современной ультразвуковой технике и усилению терапевтических подходов стало возможным определение начальных проявлений ЖКБ в виде билиарного сладжа. На этой стадии с помощью медикаментозной терапии, направленной на нормализацию обмена холестерина и восстановление сократительной функции желчного пузыря (препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), средства, усиливающие холерез и холецистокинез), удается в сравнительно короткие сроки (от 1 до 3 мес) нивелировать макроскопические изменения в структуре желчи. Большое внимание уделяется научным достижениям в изучении белков и генов, регулирующих метаболизм желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. В экспериментальных моделях на мышах были открыты несколько генов, отвечающих за предрасположенность к образованию холестериновых камней. В этой связи в терапии ЖКБ обсуждаются возможности направленной модификации (таргетинга) генов. Результаты клинических наблюдений, опубликованные в зарубежной и отечественной литературе, указывают на то, что в последние 45-50 лет заболеваемость холелитиазом каждые 10 лет удваивается. Социальный аспект ЖКБ подчеркивают данные статистики о значительном общем «омоложении» и изменении гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества мужчин. Согласно прогнозам, глобальная эпидемия ожирения и метаболического синдрома приведет к дальнейшему повышению распространенности ЖКБ во всем мире. Научные достижения, которые улучшили наше представление о ЖКБ и предоставили новые возможности для ее эффективного лечения, должны послужить основой для понимания тактики ведения пациентов.

Мы надеемся, что новое Практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ, принятое EASL (2016), поможет лучше понять особенности этого заболевания широкому кругу врачей (гастроэнтерологам, терапевтам, врачам общей практики и смежных специальностей), а также организаторам здравоохранения для качественного улучшения диагностики и проведения эффективных лечебных и профилактических мероприятий у этих пациентов. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор основных моментов этого документа.

## Профилактика ЖКБ

### Первичная профилактика в общей популяции

#### Можно ли предотвратить развитие ЖКБ?

Здоровый образ жизни и питание, регулярная физическая активность и поддержание идеальной массы тела могут предотвратить формирование холестериновых желчных и симптомных камней.

#### Рекомендуется ли фармакотерапия для профилактики ЖКБ в общей популяции?

Фармакологическая профилактика ЖКБ в общей популяции не рекомендуется.

### Первичная профилактика в группах риска

#### Когда для профилактики камнеобразования у пациентов с ожирением следует назначать УДХК?

УДХК может быть рекомендована в ситуациях, ассоциированных с быстрым снижением веса (например, диета с очень низким содержанием калорий, бариатрическая операция); препарат назначается в дозе не менее 500 мг/сут до стабилизации массы тела.

#### Следует ли выполнять профилактическую холецистэктомию во время бариатрической операции у пациентов с ожирением, у которых предполагается быстрое снижение веса?

Профилактическая холецистэктомия не должна рутинно выполняться во время бариатрической операции.

#### Показана ли первичная профилактика ЖКБ путем назначения УДХК пациентам, получающим соматостатин или его аналоги?

У пациентов, находящихся на долгосрочной терапии соматостатином или его аналогами, для профилактики формирования холестериновых желчных камней может назначаться сопутствующая терапия УДХК.

#### Показана ли первичная профилактика при полном парентеральном питании?

Находящиеся на полном парентеральном питании пациенты имеют повышенный риск формирования желчного сладжа, тем не менее рекомендации по профилактике в данной клинической ситуации не разработаны.

#### Существуют ли показания к фармакологической или хирургической профилактике камнеобразования при гормональной заместительной терапии (ГЗТ)?

Врачи, назначающие ГЗТ, должны учитывать, что она повышает риск формирования желчных камней. Рекомендации по фармакологической или хирургической профилактике ЖКБ при ГЗТ на сегодняшний день отсутствуют.

### Профилактика рецидивных камней в желчных протоках

#### Существуют ли эффективные стратегии профилактики формирования рецидивных камней в желчных протоках?

Общие рекомендации по фармакологической профилактике рецидивных камней в желчных протоках не разработаны.

## Диагностика ЖКБ

### Когда следует подозревать симптомную ЖКБ?

Характерные симптомы ЖКБ, а именно эпизодические приступы интенсивной боли в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии длительностью не менее 15-30 мин с иррадиацией в правую часть спины или плечо и положительной реакцией на анальгетики, следует идентифицировать по данным анамнеза и при физикальном обследовании.

#### Какой метод визуализации больше всего подходит для диагностики ЖКБ?

Пациентам с недавней желчной коликой в анамнезе следует выполнять абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) (высокое качество доказательств, сильная рекомендация).

При обоснованном клиническом подозрении на ЖКБ и отрицательных результатах абдоминального УЗИ может быть проведено эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансная визуализация.

#### При помощи каких методов диагностируется острый холецистит?

Острый холецистит следует подозревать у пациента с лихорадкой, интенсивной болью в правом верхнем квадранте живота в течение нескольких часов, а также болью и болезненностью при пальпации правого верхнего квадранта живота (симптом Мерфи) (среднее качество доказательств, сильная рекомендация).

При подозрении на острый холецистит с учетом выраженной симптоматики может быть проведена компьютерная томография.

## Фармакотерапия ЖКБ

#### Следует ли назначать пероральную терапию желчными кислотами для растворения камней в желчном пузыре?

Литолит с применением желчных кислот в монотерапии или в сочетании с экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией при конкрементах в желчном пузыре не рекомендуется (среднее качество доказательств, сильная рекомендация).

#### Как следует лечить пациента с желчной коликой?

При желчной колике показаны нестероидные противовоспалительные препараты.

Кроме того, могут назначаться спазмолитики (например, бутилскополамин), а в случае тяжелых симптомов — опиоиды (например, бупренорфин).

#### Следует ли рутинно назначать антибиотики при остром холецистите?

При легких симптомах острого холецистита (без холангита, bacteriemии/сепсиса, абсцесса и перфорации) антибиотики не рекомендуются.

## Хирургическое удаление камней в желчном пузыре

### Какое лечение используется при симптомном холелитиазе?

Для лечения симптомных камней в желчном пузыре предпочтительным методом является холецистэктомия (среднее качество доказательств, сильная рекомендация).

#### Следует ли оперировать пациентов с бессимптомными камнями в желчном пузыре?

Рутинное хирургическое лечение пациентов с бессимптомными камнями в желчном пузыре не рекомендуется.

#### Показана ли холецистэктомия пациентам с «фарфоровым» желчным пузырем?

Бессимптомным пациентам с «фарфоровым» желчным пузырем можно выполнять холецистэктомию.

#### Показана ли операция при полипах желчного пузыря?

Холецистэктомия должна проводиться у пациентов с полипами желчного пузыря размерами  $\geq 1$  см независимо от наличия конкрементов или симптомов (среднее качество доказательств, сильная рекомендация).

Холецистэктомия также может выполняться у пациентов с бессимптомным холелитиазом и полипами в желчном пузыре размерами 6-10 мм или в случае роста полипов.

Холецистэктомия может рекомендоваться бессимптомным пациентам с первичным склерозирующим холангитом и полипами желчного пузыря независимо от их размеров.

Пациентам с бессимптомным холелитиазом и полипами желчного пузыря размерами  $\leq 5$  мм холецистэктомия не показана (среднее качество доказательств, сильная рекомендация).

#### Рекомендована ли холецистэктомия пациентам, подвергающимся другим хирургическим вмешательствам?

Пациентам с бессимптомной ЖКБ, подвергающимся абдоминальным хирургическим вмешательствам (включая бариатрические операции, трансплантацию почки или поджелудочной железы), рутинная одновременная холецистэктомия не рекомендуется.

У пациентов с симптомным холелитиазом, находящихся в раннем послеоперационном периоде после трансплантации сердца или легкого, холецистэктомию следует по возможности отложить.

#### Следует ли предлагать профилактическую холецистэктомию пациентам с наследственным сфероцитозом или серповидноклеточной анемией?

У пациентов с наследственным сфероцитозом или серповидноклеточной анемией, имеющих асимптомный холелитиаз, холецистэктомия может быть проведена во время спленэктомии. У пациентов с серповидноклеточной анемией и бессимптомным холелитиазом дополнительным аргументом для профилактической холецистэктомии во время других абдоминальных операций является исключение диагностической неопределенности в случае серповидноклеточных кризов.

#### Какое дополнительное обследование необходимо провести перед плановой холецистэктомией?

Кроме абдоминального УЗИ для подтверждения холелитиаза другие рутинные исследования не являются необходимыми (среднее качество доказательств, сильная рекомендация).

В отдельных случаях могут быть проведены печеночные биохимические тесты.

#### Какой доступ должен рутинно использоваться при холецистэктомии — открытый или лапароскопический?



М.Б. Щербинина



При симптомном холелитиазе, включая острый калькулезный холецистит, стандартной операцией является лапароскопическая холецистэктомия (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Следует ли проводить открытую или лапароскопическую холецистэктомию у пациентов с циррозом?**

У пациентов с симптомным холелитиазом и циррозом печени (А или В стадии по Чайлд-Пью) предпочтительным методом является лапароскопическая холецистэктомия (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Существует ли альтернатива лапароскопической холецистэктомии для лечения пациентов с симптомным холелитиазом?**

Альтернативой лапароскопической холецистэктомии является минилапаротомия-холецистэктомия (лапаротомия <8 см) (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

#### Лапароскопическая холецистэктомия

**Какое количество и какие размеры портов следует использовать для проведения лапароскопической холецистэктомии?**

Лапароскопическая холецистэктомия должна проводиться с использованием 4 портов, при этом 2 порта должны быть не менее 10 мм и 2 порта — не менее 5 мм в диаметре.

**Необходима ли рутинная антибиотикопрофилактика перед плановой лапароскопической холецистэктомией?**

Рутинная профилактика перед плановой лапароскопической холецистэктомией не является необходимой.

**Существует ли необходимость в рутинной или избирательной интраоперационной холангиографии во время холецистэктомии у пациентов с низким риском формирования конкрементов в общем желчном протоке?**

Для таких пациентов интраоперационная холангиография не является необходимой.

**Показан ли переход на открытую холецистэктомию у пациентов, у которых желчные камни попали в брюшную полость и не были извлечены?**

Интраоперационная потеря не является показанием для перехода на открытую операцию.

**Можно ли безопасно проводить лапароскопическую холецистэктомию амбулаторно?**

У пациентов без системных заболеваний амбулаторная лапароскопическая холецистэктомия может быть такой же безопасной, как и операция с оставлением пациента на ночь.

**Когда следует проводить лапароскопическую холецистэктомию пациентам с неосложненной желчной коликой?**

У пациентов с неосложненной желчной коликой холецистэктомия должна быть выполнена как можно раньше.

**Как следует лечить пациентов с острым холециститом?**

Пациентам с острым холециститом показана ранняя лапароскопическая холецистэктомия (предпочтительно в пределах 72 ч после госпитализации), которую должны проводить хирурги с адекватным опытом (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Когда следует проводить холецистэктомию у пациентов с холелитиазом пузыря после эндоскопического удаления камней в желчных протоках?**

Пациентам с камнями и в желчном пузыре, и в желчных протоках показана ранняя лапароскопическая холецистэктомия — в пределах 72 ч после эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ) (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Следует ли проводить холецистэктомию у пожилых больных и у пациентов с высоким анестетическим риском?**

У пожилых больных и у пациентов с высоким анестетическим риском, имеющих осложненную ЖКБ (острый холецистит, желчнокаменный панкреатит, obstructивная желтуха и др.), холецистэктомия должна быть проведена после стабилизации общего состояния.

Хронологический возраст сам по себе не является противопоказанием к лапароскопической холецистэктомии.

#### Повреждение желчных протоков

**Как диагностировать повреждения желчных протоков после операции?**

Подозрение на повреждение желчных протоков после хирургического вмешательства требует urgentного обследования, включая лабораторные тесты (лейкоциты крови, билирубин, печеночные ферменты) и визуализирующие исследования (абдоминальная сонография, компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная холангиопанкреатография), для выявления утечки желчи и/или интраабдоминальной жидкости; пациент в этот период должен находиться в стационаре под тщательным наблюдением.

**Какое лечение рекомендуется при интраоперационно распознанном повреждении желчных протоков?**

Если хирург обладает достаточным опытом, при интраоперационно распознанных повреждениях желчных протоков типа А (утечка из пузырного протока или aberrантного желчного протока), В (утечка из общего желчного протока со стриктурой или без) или С (стриктура общего желчного протока без утечки) может быть проведена первичная хирургическая пластика. При повреждениях типа D (полное пересечение общего желчного протока с потерей ткани или без) необходима интраоперационная консультация экспертного центра; рекомендуется подпеченочное дренирование и перевод пациента в экспертный центр. Предпочтительна

поздняя реконструкция (через 6-8 недель), как правило, с гепатоеюностомией.

**Какое лечение рекомендуется при послеоперационно распознанных повреждениях желчных протоков?**

Повреждения типа А, В и С следует лечить эндоскопически, повреждения типа D — путем поздней хирургической реконструкции.

#### Персистирующие билиарные симптомы после холецистэктомии

**Как осуществляется ведение персистирующих симптомов после холецистэктомии?**

Для диагностического обследования пациентов, перенесших холецистэктомию и имеющих билиарные симптомы, рекомендуется использовать эндоскопическую сонографию или магнитно-резонансную холангиопанкреатографию.

У пациентов с абдоминальной болью после холецистэктомии, не имеющих выраженных отклонений по данным визуализирующих и лабораторных исследований, эндоскопическая сфинктеротомия не рекомендуется (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

#### Диагностика камней в желчных протоках

**Какие симптомы указывают на наличие камней в общем желчном протоке?**

Камни в общем желчном протоке следует искать у пациентов с желтухой, острым холангитом или острым панкреатитом (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Какие лабораторные исследования обязательны при подозрении на наличие камней в общем желчном протоке?**

У пациентов с предполагаемыми камнями в общем желчном протоке необходимо определение уровней печеночных ферментов в сыворотке крови.

**Какие визуализирующие исследования следует использовать для выявления камней в общем желчном протоке?**

Первым исследованием должна быть абдоминальная сонография.

Сильными предикторами наличия камней в общем желчном протоке являются камни в желчном пузыре, дилатированный общий желчный проток, острый холангит и гипербилирубинемия (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

В сомнительных случаях проводится дальнейшее обследование с применением эндоскопической сонографии или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Как диагностируется острый холангит?**

У пациентов с ознобом, лихорадкой, абдоминальной болью и/или первичной желтухой в анамнезе обследование включает определение уровней лейкоцитов крови, С-реактивного белка, а также печеночные биохимические тесты (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Как диагностируется острый билиарный панкреатит?**

Диагноз острого билиарного панкреатита основан на наличии боли в верхнем отделе живота при патологических результатах панкреатических и печеночных тестов у пациентов с камнями в желчном пузыре и/или общем желчном протоке (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

Исключение наличия камней в желчных протоках с помощью эндоскопического УЗИ (или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии) может предотвратить потенциальные риски ЭРХПГ у пациентов с острым билиарным панкреатитом и предполагаемыми камнями в желчных протоках.

#### Эндоскопическое и хирургическое удаление камней в желчных протоках

**Какое лечение рекомендуется при камнях в желчных протоках?**

При камнях в желчных протоках предпочтительным методом лечения является эндоскопическая сфинктеротомия с экстракцией камня.

При наличии соответствующего опыта могут выполняться альтернативные вмешательства — интраоперационная ЭРХПГ или лапароскопическая эксплорация желчных протоков в сочетании с холецистэктомией (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

При неудавшейся стандартной экстракции камня могут проводиться экстракорпоральная ударноволновая, электрогидравлическая или лазерная литотрипсия.

При измененной анатомии (например, анастомоз по Ру, бариатрическая операция в анамнезе) может выполняться чрескожное или эндоскопическое удаление камней в желчных протоках.

При неудавшейся эндоскопической терапии проводится холецистэктомия с эксплорацией желчных протоков или интраоперационная ЭРХПГ.

**Какие методы лечения применяются при камнях в желчных протоках, обнаруженных интра- или послеоперационно?**

При интраоперационном выявлении камней в желчных протоках варианты лечения включают эксплорацию желчных протоков, чреспузырную экстракцию камня и эндоскопический клиренс.

При послеоперационно диагностированных камнях в желчных протоках рекомендуются эндоскопическая сфинктеротомия и экстракция камня.

**Когда следует проводить холецистэктомию у пациентов с камнями в желчном пузыре после эндоскопического удаления камней в желчных протоках?**

У пациентов с камнями и в желчном пузыре, и в желчных протоках должна проводиться ранняя лапароскопическая холецистэктомия (в пределах 72 ч после предоперационной ЭРХПГ по поводу холедохолитиаза) (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

**Как следует лечить пациентов с острым холангитом?**

Лечение холангита включает немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия и билиарную декомпрессию (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

Выбор времени проведения билиарной декомпрессии зависит от тяжести холангита и эффектов медикаментозной терапии, включающей антибиотики; декомпрессию предпочтительно провести в пределах 24 ч. При тяжелом холангите, не отвечающем на инфузионную терапию и внутривенные антибиотики, может потребоваться urgentная декомпрессия.

Предпочтительным методом билиарной декомпрессии является эндоскопическая терапия со сфинктеротомией. При наличии противопоказаний к сфинктеротомии проводится билиарное стентирование с удалением камня на более поздней стадии.

При неудавшейся эндоскопической декомпрессии или наличии противопоказаний к эндоскопической терапии процедурой выбора является чрескожное дренирование желчных протоков.

#### Лечение острого билиарного панкреатита

**Каким пациентам с острым билиарным панкреатитом показана ЭРХПГ?**

При билиарном панкреатите с предполагаемым сопутствующим острым холангитом необходимо начать антибиотикотерапию, а также выполнить ЭРХПГ со сфинктеротомией и экстракцией камня (время проведения процедуры зависит от степени тяжести холангита; предпочтительно в пределах 24 ч) (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

ЭРХПГ, вероятно, показана пациентам с билиарным панкреатитом и заблокированным желчным протоком.

Ранняя ЭРХПГ, вероятно, не показана пациентам с предполагаемым тяжелым билиарным панкреатитом без холангита и заблокированного желчного протока.

Ранняя ЭРХПГ не показана пациентам с предполагаемым легким билиарным панкреатитом без холангита и заблокированного желчного протока (*среднее качество доказательств, сильная рекомендация*).

Если у пациентов с подозрением на билиарный панкреатит без холангита при эндоскопическом УЗИ (или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии) камни не обнаружены, проводить ЭРХПГ не следует.

**Когда следует проводить холецистэктомию после острого билиарного панкреатита?**

У пациентов с легким острым билиарным панкреатитом холецистэктомию рекомендуется проводить во время госпитализации (*высокое качество доказательств, сильная рекомендация*).

#### Диагностика и удаление камней во внутривенных желчных протоках

**Какой метод диагностики является предпочтительным при камнях во внутривенных желчных протоках?**

При подозрении на конкременты во внутривенных желчных протоках первым методом выбора является абдоминальное УЗИ, вторым — магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

**Следует ли удалять бессимптомные камни во внутривенных желчных протоках?**

Бессимптомные камни во внутривенных желчных протоках не всегда требуют удаления. Решение о его целесообразности следует принимать как в индивидуальном порядке, так и междисциплинарно.

#### Лечение ЖКБ во время беременности

**Как следует лечить симптомные камни в желчном пузыре во время беременности?**

При наличии urgentных показаний может быть проведена лапароскопическая холецистэктомия независимо от триместра беременности.

У пациенток с камнями в желчном пузыре и желчных протоках, не имеющих симптомов после восстановления проходимости желчных протоков, холецистэктомия проводится после родов.

**Как лечить симптомные камни в желчных протоках во время беременности?**

Во время беременности симптомные камни в желчных протоках следует лечить с помощью эндоскопической сфинктеротомии и экстракции конкрементов; вмешательство должен проводить опытный эндоскопист.

Применение рентгенографии не является противопоказанным при соблюдении мер, направленных на минимизацию облучения.



# Практические аспекты применения глутатиона при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

7-8 апреля в г. Киеве состоялась XVIII Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины. В рамках мероприятия прозвучали доклады и были проведены мастер-классы ведущих отечественных специалистов в области гастроэнтерологии. В частности, докладчики коснулись темы применения антиоксидантов при различных заболеваниях органов пищеварения.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко

сосредоточилась на новых данных о роли микробиоты в жизнедеятельности макроорганизма. Она отметила, что в последние годы особенно активно изучается влияние микробиоты на процессы канцерогенеза.

— С проблемой опухолевого роста сталкиваются врачи всех специальностей. За последнее время интерес ученых к роли микробиоты человека в канцерогенезе значительно возрос. Это связано с тем, что с каждым годом появляется все больше данных о сложной структуре микробиома как отдельного органа и его способности обмениваться генетической информацией с макроорганизмом. Общее число видов микроорганизмов, живущих в кишечнике человека, может достигать десятков тысяч. К основным представителям облигатной микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выявляемым бактериологическим методом, относятся бациллоиды, бифидобактерии, лактобациллы и др. Некоторые виды бактерий на сегодня не классифицированы, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Питание человека и его образ жизни оказывают значительное влияние на микробный пейзаж кишечника. Это значит, что изменение диеты может стать инструментом в коррекции биоценоза. Недавние исследования показывают, что современное общество за короткий промежуток времени существенно изменило пищевые привычки: количество потребляемого жира

и сахара в несколько раз возросло, а растительной клетчатки — значительно уменьшилось. Опасность представляют рафинированные продукты питания и овощи, содержащие большое количество нитратов. Под влиянием бактерий ротовой полости и кишечника нитраты превращаются в нитриты, в кишечнике нитриты соединяются с аминами, образуя нитрозамины — высококанцерогенные соединения.

Мутагены частично инактивируются факторами ослабления (антимутагенами) —  $\beta$ -каротином, витаминами С и Е, солями селена, флавоноидами и др. Сохранившиеся мутагены попадают под разрушающее воздействие печеночных ферментов и системы глутатиона, а те, которым и после этого удастся уцелеть, становятся причиной повреждения ДНК-клеток и перерождения нормальных клеток в раковые. На этом этапе борьбу с мутировавшими клетками начинает иммунная система.

Большое значение имеет состав кишечной микробиоты. Есть данные о том, что нормальные представители микробиоты оказывают антиканцерогенное действие. Ингибирование канцерогенеза лактобактериями объясняется подавлением роста проонкогенных бактерий, связыванием потенциальных канцерогенов, синтезом метаболитов, обладающих антимутагенным эффектом, подавлением образования в кишечнике нитрозаминов, крезола, индола, аммиака и других канцерогенов. Важной особенностью лакто- и бифидобактерий является способность синтезировать бактериоцины, расщеплять белки и углеводы с выделением бутирата. Бутират тормозит пролиферацию, стимулирует апоптоз измененных клеток и продукцию в кишечнике фермента, осуществляющего детоксикацию, — S-глутатионтрансферазы. При колоректальном раке отмечается резкое снижение числа бифидобактерий и увеличение количества энтеропатогенной кишечной палочки, клостридий. Возрастает и количество *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecalis*, которые

индуцируют циклооксигеназу-2 и продуцируют пероксид водорода, оказывающий мутагенное действие, вызывая окислительный стресс. Поэтому большое значение в коррекции дисбиоза играют не только пробиотики, но и антиоксиданты, в частности глутатион.

Глутатион представляет собой трипептид из 3 аминокислот — глутамина, цистеина, глицина. Глутатион содержится в каждой клетке организма, а глутатионзависимые ферменты работают в различных ее органеллах, включая ядро, митохондрии и др. Сульфгидрильная (SH) группа глутатиона служит донором электронов в антиоксидантных реакциях нейтрализации более 3 тыс. токсичных окисленных субстратов.

В организме существует 4 линии антиоксидантной защиты, которые последовательно восстанавливают активные формы кислорода, продукты перекисного окисления жиров, белков. На 1-й линии антиоксидантную защиту осуществляет супероксиддисмутаза, которая обезвреживает перекиси. На 2-4-й линиях включаются глутатион и глутатионзависимые ферменты. Система глутатиона — единственная в организме, которая участвует в 3 линиях защиты из 4.

Глутатион восстанавливает другие антиоксиданты, такие как витамины С и Е (после нейтрализации свободных радикалов они сами становятся нестабильными молекулами). Система глутатиона реализует защитное действие посредством антиоксидантного влияния (связывание свободных радикалов) и детоксикации.



Президент ВОО «Украинская гастроэнтерологическая ассоциация», заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак доложил о современных подходах к терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и важности патогенетического лечения

этого заболевания.

— НАЖБП в последнее время приобрела особую актуальность среди патологий печени, сочетающихся с нарушением жирового обмена. Известно, что развитие НАЖБП во многом зависит от поведенческих факторов. Важнейшую роль в формировании этого заболевания имеет прием высококалорийной пищи и состав употребляемых продуктов. Исследования показывают, что малоподвижный образ жизни и сниженная физическая активность независимо от диеты приводят к развитию стеатоза печени. Среди факторов риска — непропорциональное распределение жира в организме, в частности избыточное отложение висцеральной жировой ткани и выработка ею гуморальных факторов, регулирующих накопление жира в печени. Генетически обусловленное нарушение регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени также могут являться патофизиологическими механизмами НАЖБП.

Особое значение в механизме развития НАЖБП приобретают гипергликемия и гиперинсулинемия, которые стимулируют липогенез. Кроме выполнения метаболических функций, печень участвует в иммунном ответе. Клетки Купфера вырабатывают цитокины, которые играют ключевую роль в клеточной дифференциации и пролиферации. Медиаторы воспаления задействованы в процессах клеточной смерти, фиброза, а также регенерации после повреждения печени. Немаловажное значение в патогенезе НАЖБП играет также окислительный стресс, обусловленный дефицитом пищевых антиоксидантов, истощением концентрации глутатиона, митохондриальной дисфункцией. Доказано, что гепатоциты с признаками стеатоза сами могут продуцировать прооксиданты. Это обусловлено активацией окисления избытка жирных кислот, что приводит к чрезмерному образованию побочных продуктов окисления и формированию пула дикарбоксильных кислот, являющихся субстратом для  $\beta$ -окисления жирных кислот (рис. 1).

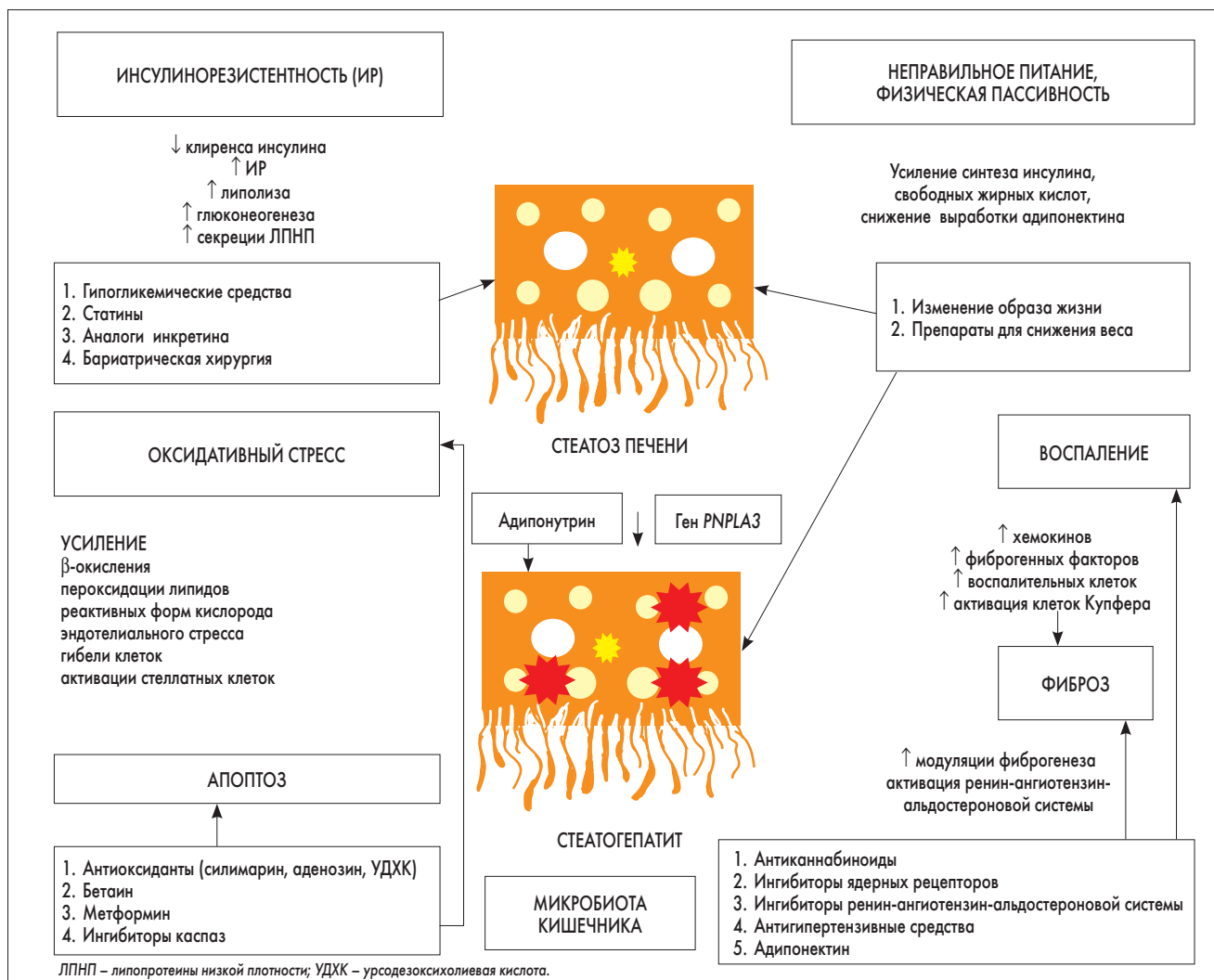


Рис. 1. Патогенетические звенья НАЖБП



Понимание патогенетических механизмов развития НАЖБП позволяет выбрать правильную тактику и стратегию терапии. До настоящего времени не разработано четких схем ведения пациентов с НАЖБП. Широкий выбор лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза НАЖБП, и отсутствие единого подхода к лечению определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности и оптимизации существующих схем терапии.

Всем пациентам с НАЖБП показаны соблюдение диеты и рациональные физические нагрузки. Медикаментозное лечение следует назначать только тем больным, которые имеют признаки стеатогепатита, повышение уровней печеночных ферментов.

Современное лечение НАЖБП включает:

1) коррекцию метаболических нарушений:

- нормализацию массы тела путем соблюдения диеты и дозированных физических нагрузок;
- повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
- снижение уровня триглицеридов (статины, фибраты);
- уменьшение концентрации фактора некроза опухоли (пентоксифиллин);
- антигипертензивную терапию (антагонисты рецепторов ангиотензина);

2) восстановление паренхимы печени:

- антиоксиданты (витамины Е и С, бетаин, силимарин, глутатион);
- гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, препараты урсодезоксихолевой кислоты);

3) воздействие на каннабиноидные рецепторы (римонабант).

Повреждение гепатоцитов при оксидативном стрессе приводит к нарушению детоксикационной функции печени, прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, стеатогепатоза и стеатогепатита, формированию фиброза. В лечении НАЖБП

патогенетически оправдано применение антиоксидантов, которые устраняют последствия оксидативного стресса, препятствуют повреждению клеток и прогрессированию диффузных изменений печени (рис. 2).

Глутатион — один из важнейших антиоксидантов организма. Система глутатиона связывает свободные радикалы, восстанавливает перекиси, продукты перекисного окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот, а также выводит их из организма в виде нетоксичных конъюгатов. Детоксикационная функция глутатиона заключается в нейтрализации токсинов в ЖКТ до их абсорбции, а также выведении уже циркулирующих токсинов и химических веществ. Иммуномодулирующее действие глутатиона проявляется в активации естественных киллеров и модуляции функциональной активности Т-лимфоцитов (рис. 3).

В норме в организме происходит непрерывный синтез эндогенного глутатиона, однако при различных патологических состояниях, сопровождающихся оксидативным стрессом, запасы глутатиона истощаются. Такие состояния (диффузные заболевания печени, вирусные гепатиты, жировая болезнь печени, сахарный диабет, онкологическая патология и т. д.) требуют заместительной терапии.

Восполнение запасов глутатиона ведет к уменьшению тканевого повреждения. Этот факт наглядно продемонстрирован в исследованиях. Так, у пациентов с НАЖБП на фоне терапии глутатионом уже через 4 недели лечения отмечалось достоверное снижение уровней печеночных трансаминаз в сравнении с исходными значениями. Общая эффективность лечения в основной (получавшей восстановленный глутатион) и контрольной группах была оценена в 87,5 и 30% соответственно. Таким образом, восстановленный глутатион является эффективным и безопасным средством для лечения НАЖБП.

Гепавал (восстановленный глутатион) характеризуется гепатопротекторным, выраженным антиоксидантным и детоксикационным действием. Гепавал изготавливается компанией «Валартин Фарма» из высококачественного сырья крупнейшего мирового производителя субстанций для фармацевтической промышленности Kyowa Hakko BIO CO (Япония). Представлен в капсулах по 250 мг № 30. В случае имеющихся нарушений со стороны печени Гепавал употребляют в дозе 1000 мг (4 капсулы в сутки), с профилактической целью — 250-500 мг в сутки (1-2 капсулы) курсом 1 мес.

Подготовила **Мария Маковецкая**

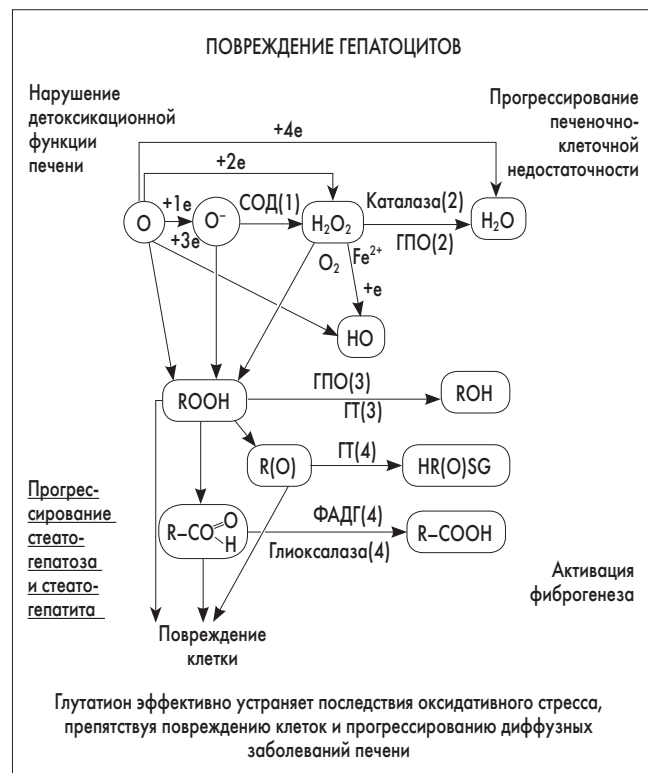


Рис. 2. Глутатион и оксидативный стресс

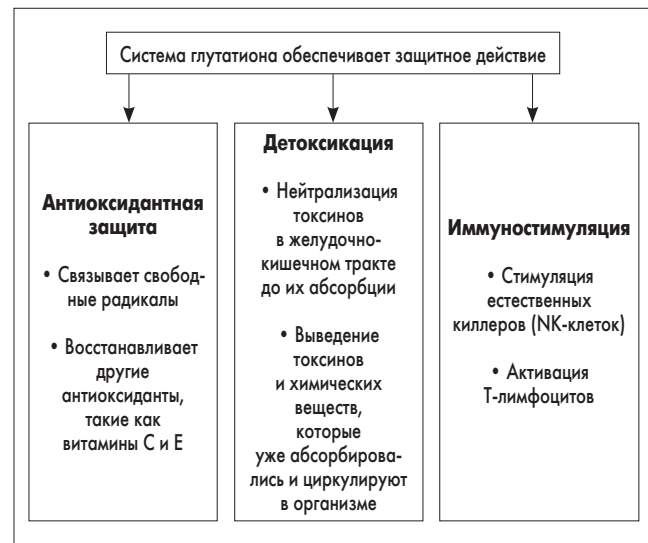


Рис. 3. Глутатион — один из главных антиоксидантов организма

# ГЕПАВАЛ

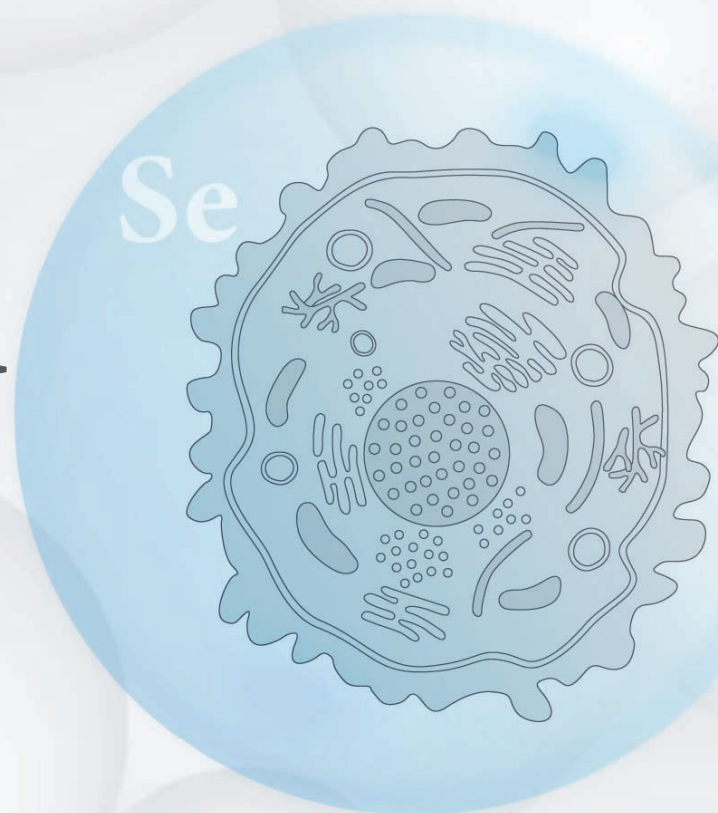
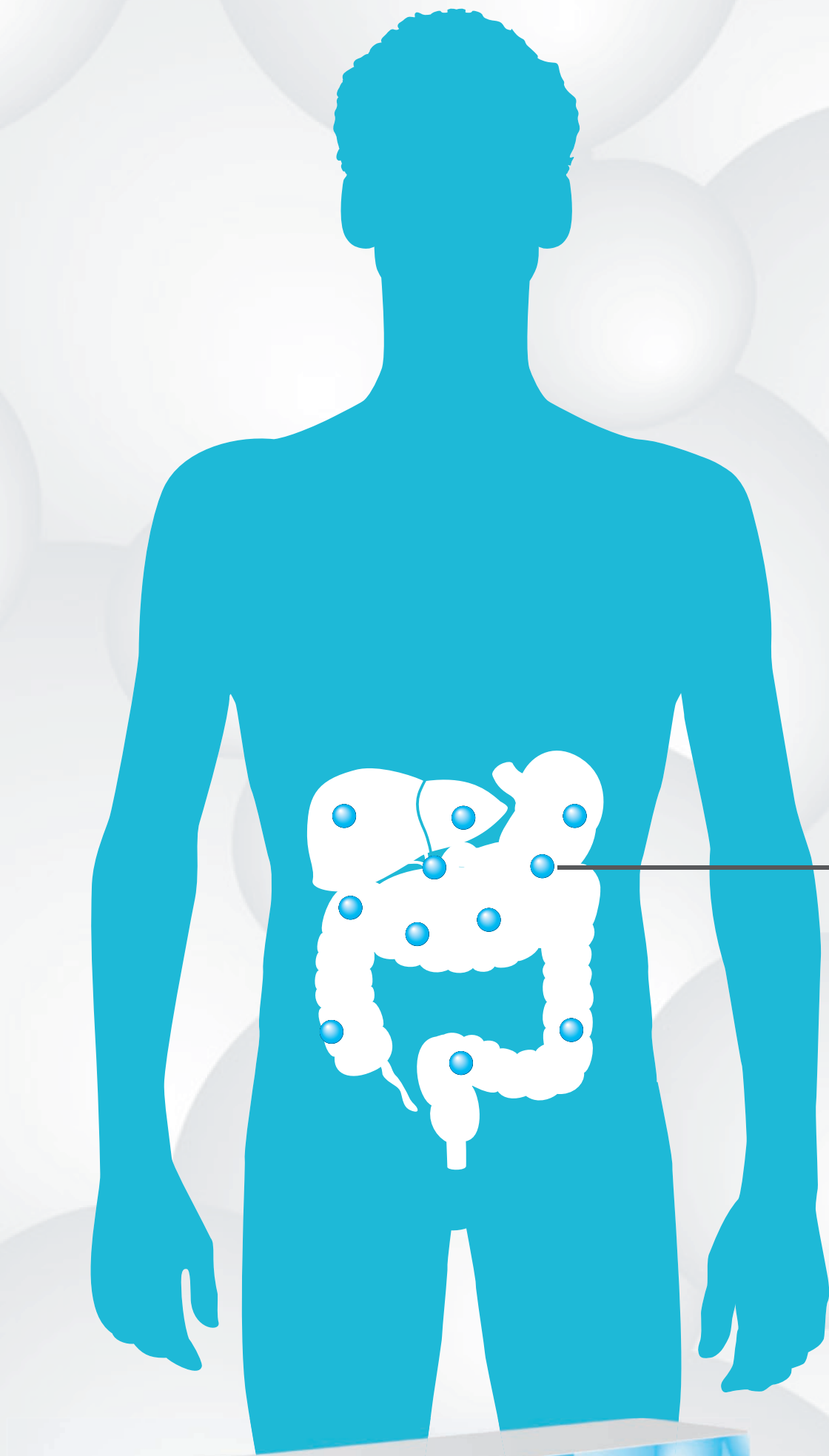
## L-глутатион

### 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 (Е 470), двуокись кремния (Е 551);  
 оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), оксиды железа — черного, красного и желтого (Е 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 систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма;  
 — при нарушениях функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравлений токсичными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими продуктами смога;  
 — при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;  
 — в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расходов;  
 — 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 — 0,07 г, 388,5 ккал/1625, 5 кДж.  
**Название, адрес и телефон производителя:**  
 ООО «ВАЛАРТИН ФАРМА», Украина, 08130, Киевская область, Киево-Святошинский р-н, с. Чайки, ул. Грушевского, 60, тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97, E-mail: info@valartin.com  
 ТУ У 10.8-38466809-001:2013.  
 Не является лекарственным средством.  
 За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», г. Киев, ул. М. Котельникова, 1, оф. 96.





# Цефасель

Cefasel

## Антиоксидантний захист на клітинному рівні



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт \* 5H<sub>2</sub>O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.



# Факторы риска развития заболеваний поджелудочной железы и их коррекция

По материалам Европейского мастер-класса по панкреатологии  
(26-27 мая 2016 года, г. Киев)

**Проблематика заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) является чрезвычайно актуальной в связи с их широкой распространенностью. Наиболее часто встречающимися болезнями ПЖ являются острый и хронический панкреатит, стеатоз, новообразования и сахарный диабет (СД). Доклад директора ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» доктора медицинских наук, профессора Галины Дмитриевны Фадеенко был посвящен этиологическим факторам болезней ПЖ и способам уменьшения вероятности возникновения вышеперечисленных заболеваний.**

В докладе были перечислены основные факторы риска острого панкреатита (ОП): мужской пол (у мужчин ОП наблюдается в 3-3,5 раз чаще, чем у женщин), возраст 30-60 лет, злоупотребление крепкими алкогольными напитками, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), травмы, прием определенных медикаментов, инфекции, генетические и анатомические особенности, нарушения обмена веществ. Далее профессор Фадеенко остановилась на модифицированных факторах риска, поскольку именно на них следует воздействовать в процессе профилактики развития патологических состояний ПЖ.

Согласно современным статистическим данным, около 40% всех случаев ОП обусловлено алкоголем — как систематическим злоупотреблением крепкими напитками, так и отдельными эпизодами приема чрезмерного количества алкоголя, а также употреблением суррогатов и ядов.

Приблизительно такое же количество всех ОП приходится на долю ЖКБ. В этом случае болезни ПЖ возникают преимущественно вследствие механических причин: обтурации протока ПЖ или общего желчного протока камнем, внутривисцеральной гипертензии, блокады фатеровой ампулы, стойкого спазма сфинктера Одди, дуоденостаза, отека большого дуоденального сосочка.

Большое значение в возникновении ОП имеет также контакт с токсическими веществами (в частности, сельскохозяйственной и бытовой химией) и ядами (при укусах скорпионов), прием определенных медикаментов (тетрациклин, метронидазол, эстрогены, кортикостероиды, тиазидные диуретики, азатиоприн, сульфаниламиды, вальпроаты). В развитии ОП могут быть задействованы вирусные (ВИЧ, паротит) и бактериальные инфекции, поскольку они оказывают прямое воздействие на ткань железы. Паразитарные инвазии наносят вред ПЖ путем обтурации ее протоковой системы. Также определенную роль в возникновении панкреатитов могут играть травматические повреждения, например, при несчастном случае или в процессе оперативного вмешательства.

Чрезвычайно важными являются алиментарные факторы риска развития ОП, а именно, нарушение режима питания (прием жирной пищи натощак и/или сочетание ее с алкоголем), употребление острых и пряных блюд.

Имеет значение и ряд эндогенных патологических состояний, в том числе сами заболевания ПЖ (эпизоды ОП в анамнезе, хронический панкреатит (ХП), ишемия ПЖ вследствие сосудистых болезней, муковисцидоз); нарушения обмена веществ (гиперлипидемия, изолированная гипертриглицеридемия, ожирение, СД); гиперпаратиреоз с гиперкальциемией, вызывающий кальциноз канальцев ПЖ с последующим возникновением протоковой гипертензии; аутоиммунные и аллергические нарушения. Около 10% случаев ОП являются идиопатическими.

Существует целый ряд рекомендаций относительно профилактики ОП путем уменьшения влияния факторов риска. В частности, рекомендуется исключить употребление алкоголя, курение, употребление продуктов с высоким содержанием жиров, прием токсичных медикаментов. Положительно влияют на состояние ПЖ употребление большого количества жидкости и сбалансированная здоровая диета с высоким содержанием фруктов и овощей.

Факторы риска развития ХП сходны с ранее перечисленными факторами для ОП. Лидирующие позиции занимает длительное злоупотребление алкоголем. Кроме того, риск возникновения ХП увеличивают некоторые генетические мутации (гетерозиготность по гену *CFTR*), муковисцидоз, нарушения кальциевого и липидного обмена, аутоиммунные и нутритивные причины, курение, прием панкреотоксических медикаментов, хронические заболевания желчного пузыря, желчевыводящих протоков и двенадцатиперстной кишки, дефицит селена.

Данные эпидемиологических исследований показали, что длительное систематическое употребление алкогольных напитков в ежедневных дозах выше 80 г этанола в течение 3-10 лет увеличивает риск развития ХП в 2-3 раза. Курение также является независимым фактором риска развития ХП и кальцификации ПЖ. У курильщиков ХП развивается на 4,7 года раньше, чем у некурящих ( $p=0,001$ ), поскольку табачный дым способствует стимуляции экзокринной функции

ПЖ, а также индукции экспрессии гена проколлагена 1 типа и TGF- $\beta$ . Сочетание употребления алкоголя и курения особенно неблагоприятно: курение в 4,9 раз повышает риск кальцификации ПЖ у лиц, злоупотребляющих алкоголем (95% ДИ 2,3-10,5).

В настоящее время значительное внимание медицинской общественности уделяется стеатозу ПЖ. Это патологическое состояние чаще развивается у мужчин в возрасте >50 лет, но в группе риска также состоят женщины >60 лет. Стеатоз ПЖ возникает в результате атерогенной дислипидемии, при которой значительно повышается концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в паренхиме ПЖ, что в свою очередь приводит к снижению активности инсулина, дисфункции  $\beta$ -клеток и их апоптозу. СЖК служат субстратом для перекисного окисления липидов, способствуют нарушению целостности клеточных мембран панкреоцитов и повышают выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли — ФНО, интерлейкина-6 и -8). Подобные процессы чаще происходят в условиях метаболического синдрома, что обусловлено провоспалительной активностью жировой ткани. Наиболее часто стеатоз ПЖ встречается при так называемых холестерин-ассоциированных заболеваниях: неалкогольной жировой болезни печени, холестерозе желчного пузыря, хронической ишемической болезни органов пищеварения.

Основным нутритивным фактором риска развития стеатоза ПЖ является высокое содержание в рационе жиров и белков, что подтверждается доказанной связью гиперлипидемии с формированием ХП. Стеатоз ПЖ чаще развивается не у тех пациентов, которые часто употребляют большие дозы алкоголя, а у лиц, регулярно принимающих небольшие объемы крепких алкогольных напитков в сочетании с жирной пищей.

Заболеваемость раком ПЖ в последние годы стабильно возрастает. Наиболее распространенной разновидностью является аденокарцинома, на долю которой приходится 85% случаев. Рак ПЖ — четвертая по распространенности причина смерти от онкозаболеваний в США и пятая — в Великобритании. В 2012 г. число случаев смерти от рака ПЖ в мире составило 330 тыс. Такой высокий уровень смертности объясняется тем, что это заболевание часто диагностируется на поздних стадиях, так как симптомы хотя и присутствуют, но являются малоспецифичными, в связи с чем часто игнорируются. Наиболее вероятные причины развития рака ПЖ пока еще недостаточно хорошо изучены, тем не менее некоторые факторы могут увеличивать риск его развития. Очень большое значение имеет возраст, являющийся одним из ключевых факторов риска развития большинства видов рака. Около 90% пациентов, у которых развивается рак, находятся в возрастной группе >45 лет. По данным Американского онкологического общества (ACS), в 2005-2009 гг. уровень заболеваемости раком ПЖ у мужчин в возрасте 35-39 лет составил 1,2 на 100 тыс. человек, а у мужчин в возрасте >85 лет — 100,5. У женщин эти показатели были несколько меньше (1,0 и 87,7 соответственно). Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 71 год. Согласно статистике ACS, рак ПЖ на 30% чаще встречается у мужчин, чем у женщин, вероятно это обусловлено большей распространенностью употребления спиртных напитков и курения.

В распространенности рака ПЖ имеются и некоторые расовые различия. Анализируя популяцию США, ACS определило, что показатель заболеваемости раком ПЖ для афроамериканцев составляет 15,8 на 100 тыс. человек, для лиц европеоидной расы — 11,6, а монголоидной — 8,8. Некоторые эксперты считают, что эти различия основаны на социально-экономических причинах и особенностях экспрессии генов *KRAS* и *P53*.

Безусловно, важным является и семейный анамнез. Риск развития любого онкозаболевания значительно более высок при наличии такого диагноза у людей первой степени родства (родитель, брат, сестра). Унаследованные генные мутации, в том числе мутации гена *BRCA2*, синдром Линча, семейная атипичная меланома, также увеличивают риск возникновения рака ПЖ. Способствовать развитию рака ПЖ может избыточный вес, особенно у людей, страдающих ожирением с ранней молодости и/или имеющих абдоминальный тип ожирения.



Г.Д. Фадеенко

Сомнений не вызывает и канцерогенез под влиянием курения. В опубликованном в 2012 г. метаанализе 12 исследований типа «случай-контроль» было выявлено, что курение вдвое увеличивает риск развития рака ПЖ. Канцерогенными являются и другие химические вещества: пестициды, формальдегиды, асбестовая пыль, красители, хлорированные углеводороды и нефтепродукты.

Кроме того, существует ряд заболеваний, имеющих высокий потенциал малигнизации. Среди них ХП, кисты железы (ложные постнекротические и цистаденомы), атипичная протоковая гиперплазия и дисплазия.

Что касается диетических факторов риска, некоторые исследования обнаружили связь между богатой жирами пищей (в частности, копченым мясом) и раком ПЖ. Хотя известно, что некоторые нутриенты являются канцерогенами или проканцерогенами, прямая связь рациона с формированием новообразований еще не установлена. В процессе исследования содержания микроэлементов в крови больных было выявлено, что у значительного числа пациентов с раком ПЖ наблюдается снижение уровня селена.

Обобщая вышесказанное, профессор Фадеенко перечислила способы снижения риска развития рака ПЖ: снижение веса, увеличение физической активности, отказ от курения, употребление здоровой пищи. В рационе должно присутствовать нежирное мясо, а также красные и желтые овощи, обеспечивающие поступление в организм ликопенов и селена.

Селен является основой ферментной антиоксидантной системы организма, обладает иммуномодулирующим и про-тивовоспалительным действием, стимулирует механизмы синтеза и транскрипции ДНК, угнетает метаболизм опухолевых клеток, стимулирует их апоптоз. В экспериментальных условиях дефицит селена приводит к замедлению пролиферации клеток ткани ПЖ и ее атрофии, инфильтрации ацинарной ткани макрофагами и фибробластами, уменьшению количества активных митохондрий в ацинарных клетках. Выявленная связь дефицита селена с фиброзом и атрофией ткани ПЖ, уменьшением активности лизосомальных ферментов и количества зимогенных гранул в ацинарной ткани позволили рассценивать селенодефицит как один из факторов развития и прогрессирования ОП и ХП, а также рака ПЖ.

Наибольшее количество селена содержится в таких пищевых продуктах: мясо (особенно почки), рыба (сельдь, лосось, форель) и зерновые продукты (в первую очередь, пшеничные отруби). Тем не менее в условиях селенодефицита коррекции рациона недостаточно, поэтому следует использовать медикаментозные препараты, содержащие неорганические соединения селена. Значительно более высокая биодоступность таких соединений (60-70%) позволяет получать суточную дозу селена, принимая одну таблетку в день. Основным таким соединением является селенит натрия — Цефасель («Мегаком», Украина). При приеме препарата Цефасель селен включается в глутатионпероксидазу — один из ключевых компонентов защитной антиоксидантной системы клеток, снижая вероятность развития онкологических заболеваний.

Эффективность селенита натрия при патологических состояниях ПЖ подтверждена множеством клинических исследований. В частности, S.C. Campbell и соавт. (2008) доказали, что селен обладает стимулирующим действием на  $\beta$ -клетки, что способствует улучшению антиоксидантного статуса при СД на фоне ХП. Экзогенное введение селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-1 $\beta$ , ФНО, интерферона- $\gamma$  (J. Zeng et al., 2005). Лечение селеносодержащими антиоксидантами ведет к регрессу маркеров перекисного окисления липидов, увеличивает емкость неферментативной антиоксидантной системы и даже уменьшает проявления болевого синдрома при ХП. Добавление к стандартной схеме лечения препаратов селена способствует избавлению от боли на 30% быстрее (L. Barclay, 2009).

В завершение доклада профессор Фадеенко напомнила, что для большинства заболеваний ПЖ факторы риска являются общими, а профилактика болезней ПЖ должна включать модификацию (уменьшение, исключение) факторов риска, в том числе коррекцию баланса микроэлементов.

Подготовила Лариса Стрильчук





# Современные пути оптимизации кислотосупрессивной терапии

Почти 200 лет назад, в далеком 1823 г., Уильям Праут впервые установил, что основным компонентом желудочного сока является соляная кислота. Эту дату можно считать стартом борьбы с кислотозависимыми заболеваниями, методов лечения которых за истекшие 2 века было создано немало. Первыми по-настоящему эффективными препаратами для нейтрализации или подавления образования соляной кислоты с целью лечения язвенной болезни и других гастроэнтерологических заболеваний стали антациды, в дальнейшем – неселективные и селективные холинолитические препараты. Сегодня кислотосупрессивную терапию невозможно себе представить без ингибиторов протонной помпы (ИПП). Первый препарат этой группы – омепразол – был синтезирован в 1979 г. и официально рекомендован для клинического применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме.

Несмотря на многолетнюю историю и создание других препаратов аналогичного действия, омепразол остается золотым стандартом в терапии кислотозависимых заболеваний, тенденция к росту распространенности которых наблюдается сегодня во всем мире. Вполне закономерно, что вопросы эффективной кислотосупрессивной терапии являются одними из наиболее обсуждаемых среди врачей-интернистов. Яркой иллюстрацией данного факта послужило повышенное внимание медицинского сообщества к телеконференции «Современные пути оптимизации кислотосупрессивной терапии», состоявшейся 2 июня при поддержке фармацевтической компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд». Мероприятие собралось в киевской аудитории и у экранов мониторов в регионах Украины как ведущих специалистов страны, так и практикующих гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей.

Открыл конференцию директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов, который выступил с докладом «Достижение целевого суточного уровня pH: иллюзия или реальность?».



— Открытие и внедрение в клиническую практику ИПП является, несомненно, одним из важнейших достижений терапии XX века. ИПП плотно вошли в клиническую практику более 25 лет назад и на сегодняшний день являются одними из самых востребованных медикаментов в клинике внутренней медицины. Так, согласно статистическим данным, сегодня их применяет около 5% населения Европы и США.

В борьбе с кислотозависимыми заболеваниями все еще достаточно широко используются блокаторы H2-рецепторов гистамина, однако доказано, что обеспечить и стабильно удерживать необходимый интрагастральный pH на уровне >3–4 способны только ИПП. «Блокаторы H2-рецепторов гистамина — это лишь воспоминание о прошлом. Ингибиторы протонной помпы — это понимание настоящего» (I. Modlin, 1996).



Все ИПП имеют сходный механизм действия, однако они могут отличаться по:

- химической структуре;
- фармакокинетике;
- pH-селективности;
- скорости действия;
- времени удержания pH>4;
- выраженности антихеликобактерного эффекта;
- клинической эффективности (преимущественная эффективность при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — ГЭРБ — и/или язвенной болезни);
- особенностям метаболизма (влияние на систему цитохрома P450);
- профилю межлекарственных взаимодействий;
- уровню безопасности.

Сегодня основными показаниями к применению ИПП служат:

- диагностика и лечение ГЭРБ (включая ИПП-тест, лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ, предупреждение развития осложнений ГЭРБ (язвы, кровотечения, стриктуры), пищевода Барретта, предупреждение аденокарциномы пищевода);
- лечение пептических язв;
- эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*;
- профилактика и лечение гастропатий, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- эмпирическое лечение диспепсии;
- лечение и профилактика язвенных кровотечений, в том числе профилактика образования стрессовых язв;
- синдром Золлингера — Эллисона;
- уменьшение всасывания железа при гемохроматозе.

Высокая терапевтическая эффективность ИПП обусловлена выраженной антисекреторной активностью данных препаратов, которая, по разным данным, в 2–10 раз превышает таковую у блокаторов H2-рецепторов гистамина. При приеме средней терапевтической дозы этих препаратов 1 р/день (причем вне зависимости от времени суток — утром или вечером) желудочное кислотовыделение на протяжении 24 ч подавляется на 95% (для сравнения: при приеме H2-блокаторов — только на 55–70%). Однако препаратами № 1 в лечении кислотозависимых заболеваний ИПП стали благодаря не только выраженному кислотоснижающему эффекту, но и ряду других особенностей, среди которых:

- четко установленный механизм действия;
- торможение как базальной, так и стимулированной секреции;
- эффективность при любой кислотозависимой патологии;
- отсутствие необходимости титровать дозу в процессе лечения;
- самостоятельный антихеликобактерный эффект;
- простота приема (1 или 2 раза в сутки);
- отсутствие противопоказаний, хорошая переносимость, низкая частота побочных эффектов при курсовом и длительном лечении;
- язвозаживляющий эффект при монотерапии приближается к 100%.

Таким образом, на сегодняшний день ИПП — это наиболее мощные и безопасные кислотоснижающие средства. Эталонным и наиболее изученным ИПП является омепразол (Омез®). Препарат широко применяется не только в Украине, но и во всем мире, ежегодно 61 млн человек принимают Омез® с целью купирования различных кислотозависимых состояний.

Нельзя не упомянуть о резистентности некоторых пациентов к лечению препаратом Омез®. В большинстве случаев такая ситуация обусловлена неправильным дозированием и/или несоблюдением рекомендованного режима приема. Даже если пациенты принимают ИПП 1 р/день, многие делают это неправильно. Так, согласно данным статистики (N.T. Gunaratnam, 2006), 29,6% пациентов принимают ИПП после завтрака, а 27,8% — перед сном. Практикующим врачам важно помнить, что ИПП следует принимать примерно за полчаса до еды, а еще более важно — не забывать напоминать об этом своим пациентам. Общепринято, что при недостаточном терапевтическом эффекте стандартных доз ИПП при ГЭРБ должны применяться их повышенные (двойные, тройные) дозы. Однако повышение дозы может и должно осуществляться только после того, как врач убедится, что пациент соблюдает режим приема ИПП. Удвоение дозы ИПП рекомендуется проводить по такой схеме: первую дозу давать за полчаса до завтрака, а вторую — за полчаса до ужина.

Особенности современных подходов к терапии ГЭРБ стали темой доклада заведующей кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Дмитриевны Звягинцевой.



— Сегодня распространенность ГЭРБ имеет тенденцию к росту. Стоит отметить, что за последние 20 лет заболеваемость ГЭРБ увеличилась не менее чем в 3 раза (примерно на 5% ежегодно). При этом эндоскопические признаки заболевания выявляются более чем у 10% лиц в популяции, среди заболеваний пищевода доля ГЭРБ составляет около 75%. Данные мировой статистики показывают, что начиная с 1971 г. отмечается 6-кратный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, и основной причиной этого принято считать именно ГЭРБ. Что же представляет собой ГЭРБ?

Согласно актуальному определению ВОЗ, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений. С патофизиологической точки зрения ГЭРБ представляет собой кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Среди истинных причин ГЭРБ в современной научной литературе сегодня называют:

- увеличение числа эпизодов транзитного расслабления нижнего пищеводного сфинктера и снижение его тонуса;
- наличие диафрагмальной грыжи;
- постпрандиальный кислотный карман в кардии и/или дне желудка;
- ослабление пищевода клиренса;
- повышение внутрибрюшного давления;
- замедление желудочной эвакуации;



## ОМЕЗ®



**Бренд омепразолу №1 у світі<sup>1</sup>**

**ОМЕЗ® в світі допомагає 61,000,000 пацієнтів на рік<sup>2</sup>**

**Омез® — якість та впевненість у досягненні цільового рівня pH<sup>4</sup>**

**Висока технологічність Омезу забезпечує сталість та високу біодоступність омепразолу**



Алюмінієвий блистер



ОМЕПРАЗОЛ

- ✓ Сучасна Eudragit L 100-55-технологія покриття<sup>3</sup>
- ✓ Мікронізований омепразол відокремлений від оболонки
- ✓ Подвійний алюмінієвий блистер захищає Омез від руйнування світлом<sup>5</sup>

<sup>1</sup> За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., серед брендів омепразолу, в уп.

<sup>2</sup> Одне місце за даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в уп.

<sup>3</sup> Ліцензія на використання: <http://pharmiprize.kz/medication/omeprazole>, дата виходу: 09.06.2016.

<sup>4</sup> Басичков В.Д., Горуш В.В., Пасичник Д.В. Співвідношення кислотосупресивного ефекту генералізованого омепразолу. Клінічне дослідження гастроентерології, гепатології, 5, 2010.

<sup>5</sup> Інструкція для медичного застосування Омезу 20 мг.

Висока технологічність Омезу забезпечує сталість та високу біодоступність омепразолу.

**Склад:** діюча речовина: омепразол; 1 капсула містить омепразолу 20 мг. Фармацевтична група: блокатори протонної помпи.

**Застосування:** для лікування пептичної виразки та гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгибітори «протонної помпи».

**Інші назви:** АЗС-01.

**Показання:** гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, в т.ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів, профілактика асидної кислотної втрати шлунка, ерадикація *Helicobacter rubri* (у складі комбінованої терапії з антибактеріальними засобами), синдром Золлінгера-Елісона, купірування диспептичних симптомів.

**Побічні реакції:** 3 боку травного тракту: часті — діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, різні — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші.

**Категорія відпуску:** за рецептом.

**10ME-09/06/2016**

Мільйони виправданих сподівань в контролі кислотності!





• регургитация кислого желудочного химуса в пищевод, что вызывает изжогу, отрыжку и воспаление.

При этом факторами, непосредственно способствующими развитию и прогрессированию ГЭРБ, являются ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, частое использование НПВС, тканевая резистентность слизистой оболочки пищевода (нарушение ее целостности, кровоснабжения), наличие системной склеродермии, беременности, систематическое применение препаратов, снижающих тонус мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, адренергические средства, зуфиллин и др.).

Лечение ГЭРБ сегодня сведено к 3 основным принципам, среди которых устранение факторов риска, снижение агрессивности рефлюктата (применение ИПП), восстановление антродуоденальной моторики (использование прокинетики). Крайне важно подчеркнуть, что при несоблюдении мероприятий по коррекции образа жизни и/или длительности терапии вероятность рецидива ГЭРБ в течение 6 мес составляет 70%, в течение года – 90%. Несмотря на четко сформулированные принципы терапии и достаточно хорошо изученный патогенез, ГЭРБ остается заболеванием, бороться с которым очень и очень сложно. Причиной указанной ситуации являются необходимость курсового, зачастую длительного лечения (ГЭРБ, по сути, – заболевание «всей жизни»), крайне низкий процент самоизлечения, необходимость использования высоких доз ИПП, высокая вероятность рецидивирования, необходимость поддерживающей терапии и коррекции образа жизни. **Еще раз хочется отметить, что немедикаментозные методы лечения ГЭРБ должны стать фундаментом терапии этого заболевания.** Пациенту необходимо настоятельно рекомендовать:

- отказ от употребления или резкое ограничение алкоголя, газированных напитков, кофе, шоколада, жирной и кислой пищи;
- сон на кровати с приподнятым изголовьем;
- последний прием пищи не менее чем за 2 часа до сна;
- отказ от тугих поясов, одежды и корсетов.

Согласно международным рекомендациям, лечению подлежат все пациенты с ГЭРБ, независимо от выраженности изжоги и эндоскопической картины. С позиций доказательной медицины наиболее эффективным методом лечения обострений ГЭРБ и предупреждения ее рецидивов является уменьшение агрессивности рефлюктата, достигаемое за счет применения ИПП. При этом доказано (J. Dent et al., 1999; A. Kivioja, 2004), что терапия больных ГЭРБ препаратами ИПП превосходит по своей эффективности терапию H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами (в 1,6 раза) и антацидами (в 2,1 раза). Своеобразным стандартом в терапии ГЭРБ стала необходимость использования увеличенных доз ИПП для стабильного поддержания уровня pH >4. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появились ИПП, содержащиеся в одной капсуле двойные дозы препарата. В Украине это ОмеЗ® в дозировке 40 мг. Согласно рекомендациям Консенсуса по ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциации, «лечение ИПП должно начинаться с однократного приема препарата утром до завтрака, пациентам с частичным ответом на однократный прием стандартных доз ИПП можно назначать двойные дозы препарата». Традиционно в лечении ГЭРБ используются препараты

омепразола, среди которых ОмеЗ® не нуждается в отдельном представлении – каждый врач-интернист наверняка широко использует его в своей повседневной практике. Высокая технологичность производства препарата ОмеЗ® обеспечивает стабильность и хорошую биодоступность действующего вещества. Препарат биоэквивалентен оригинальному омепразолу, хорошо переносится пациентами, выпускается в удобных формах (таблетки по 20 и 40 мг), продается по доступной цене. Все эти качества позволяют говорить о высоком уровне комплайенса пациентов к лечению препаратом ОмеЗ®.

В докладе доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины Сергея Михайловича Ткача был затронут актуальный сегодня вопрос оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

– В настоящее время никому уже не нужно доказывать роль хеликобактерной инфекции в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Тем не менее хотелось бы напомнить о потенциальных исходах инфицирования *H. pylori*:

- нарушение структуры и функции желудка (100% больных): развитие хронического/атрофического гастрита, гипо- или ахлогридри (25%), повышение риска кишечных инфекций, нарушение всасывания железа и витамина B12;
- возникновение пептических язв (17-20%);
- возникновение рака желудка (в разных странах – от 1-2 до 11-12% в популяции);
- развитие MALT-лимфомы желудка;
- инфицирование окружающих;
- развитие функциональной диспепсии;
- неастроэнтерологические заболевания.

Известной публикации N. Vakil и F. Megraud (2007) были сформулированы основные показания для эрадикации *H. pylori*, актуальные и сегодня. **Итак, состояниями, требующими антихеликобактерной терапии, являются:**

- дуоденальные язвы;
- язвы желудка;
- атрофический гастрит;
- MALT-лимфома желудка;
- функциональная диспепсия;
- неисследованная диспепсия (в областях с распространенностью *H. pylori* в популяции >10%);
- предстоящая эндоскопическая резекция по поводу раннего рака желудка;
- длительное применение НПВП (перед назначением);
- пациенты с желудочными кровотечениями, длительно принимающие аспирин;
- родственники 1-й линии с раком желудка;
- необъяснимая железодефицитная анемия;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- желание пациента (строго после обсуждения риска и пользы эрадикации).

Потенциальные преимущества эрадикации для каждого инфицированного пациента включают в себя прекращение прогрессирования повреждения слизистой оболочки желудка, стабилизацию или уменьшение риска развития рака желудка и пептических язв, стабилизацию или восстановление функции желудка, включая желудочную секрецию, рубцевание пептических язв и снижение риска НПВС-гастропатий. Потенциальные преимущества эрадикации для общества в целом заключаются в уменьшении резервуара инфекции, что снижает риск ее трансмиссии другим индивидуумам, а также в снижении стоимости диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных болезней. Согласно 17-му положению Киотского консенсуса, каждому инфицированному пациенту должна быть проведена эрадикационная терапия, если нет противопоказаний или конкурирующих соображений, например, сопутствующей патологии, высокого риска реинфекции, других приоритетов здоровья в обществе или высокой стоимости. Тем не менее важно помнить и о том, что эрадикация таит в себе и определенные риски, такие как повышение риска аллергии и ожирения, а также возможность развития различных нарушений кишечной микробиоты.

Согласно положению Маастрихт-4 (2010), традиционное эрадикационное лечение 1-й линии – ИПП (2 р/день), амоксициллин (1 г 2 р/день) и кларитромицин (500 мг 2 р/день) – назначают в течение 10-14 дней. Важно помнить, что ИПП – основа лечения кислотозависимых заболеваний безотносительно к их этиологии. В разрезе антихеликобактерной терапии ИПП обладают уникальным двойным механизмом действия: обеспечивают мощный и стойкий кислотоснижающий эффект и реализуют самостоятельный

Таблица. Рекомендуемые схемы лечения инфекции <i>H. pylori</i> в 2016 г.	
Лечение	Препараты, дозировка и длительность
Эмпирическая терапия	Проводится, если чувствительность хеликобактерной инфекции к основным антибиотикам не определена
Сопутствующая терапия	Амоксициллин (1 г) + кларитромицин (500 мг) + тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) + ИПП – все 2 р/сут в течение 10-14 дней
Последовательная терапия	Амоксициллин (1 г) + ИПП 2 р/сут в течение 5 дней, затем кларитромицин (500 мг) и тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) + ИПП – все 2 р/сут в течение следующих 5 дней (всего 10 дней)
Последовательно-сопутствующая терапия	Амоксициллин (1 г) + ИПП 2 р/сут в течение 7 дней, затем амоксициллин (1 г), кларитромицин (500 мг) и тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) в течение следующих 7 дней (всего 14 дней)
Висмут-содержащая квадротерапия	Висмута субцитрат и тетрациклина гидрохлорид (500 мг) 4 р/сут во время приема пищи и на ночь + метронидазол (500 мг) или тинидазол (500 мг) 3 р/сут во время приема пищи + ИПП 2 р/сут в течение 10-14 дней

антихеликобактерный эффект. Снижение кислотности желудка является основой для адекватной антибиотикотерапии. Так, известно, что только при pH >6 *H. pylori* начинает активно размножаться, становясь мишенью для амоксициллина и кларитромицина. ИПП при рациональном применении обеспечивают достаточный кислотоснижающий эффект за счет блокады протонной помпы париетальных клеток и глубокого угнетения желудочной секреции. Эффективно снижая кислотную продукцию, стандартные дозы омепразола в течение 4 недель приводят к заживлению более 95% всех дуоденальных язв, 80-85% всех язв желудка и большинства рефлюкс-эзофагитов. Кроме того, омепразол (ОмеЗ® 20, ОмеЗ® 40) обладает самостоятельной антихеликобактерной активностью и как мощный ИПП всегда входит во все схемы эрадикационного лечения инфекции *H. pylori*. Омепразол эффективно ингибирует *CYP2C19* и *CYP3A4*, которые метаболизируют основной антихеликобактерный антибиотик – кларитромицин. Именно поэтому совместное применение омепразола (препарата ОмеЗ®) и кларитромицина повышает концентрацию омепразола в плазме крови и продлевает его действие, что приводит к усилению кислотоснижающего эффекта, более выраженному и продолжительному подъему интрагастрального pH, а впоследствии и повышает антихеликобактерную эффективность кларитромицина. Хочется заметить, что такой эффект не отмечается при применении других ИПП.

На сегодняшний день предложено множество схем эрадикации хеликобактерной инфекции, имеющих в своей основе схожий принцип (табл.). Говоря о конкретных рекомендациях, практикующему врачу важно ориентироваться только на те схемы, эрадикационная активность которых превышает 90%. Стандартная схема (амоксициллин, кларитромицин, ИПП) демонстрирует достаточно хорошие результаты. Однако в связи с ростом резистентности флоры к кларитромицину все чаще приходится задумываться о возможности применения альтернативных схем. **Кроме того, на практике можно использовать дополнительные методы повышения эффективности антихеликобактерной терапии, среди которых:**

- увеличение длительности терапии (минимум 14 дней);
- усиление кислотосупрессии (тройные и четверные дозы ИПП);
- добавление к схеме терапии пробиотиков;
- новые схемы терапии (с применением фторхинолонов, 16-членных макролидов и т.д.);
- повышение комплайенса (упрощение схемы терапии);
- дробный прием препаратов (не 2, а 4 р/день);
- проведение эрадикации с учетом резистентности флоры;
- использование новых антибиотиков (сифалоксацина), препаратов висмута;
- персонифицированная (индивидуализированная) эрадикация (в зависимости от *CYP2C19*-статуса).

Таким образом, сегодня в Украине в качестве первой линии эрадикации можно пока по-прежнему применять стандартную тройную терапию (ОмеЗ® + кларитромицин + амоксициллин), увеличивая ее длительность до 10-14 дней и сочетая ее с пробиотиками для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов, либо квадротерапию на основе висмута. Тем не менее по мере нарастания резистентности к макролидам ситуация будет меняться, а эффективность стандартной тройной терапии – снижаться. Поэтому уже

сейчас повсеместно необходимо развивать методы определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (кларитромицину, левофлоксацину, метронидазолу) и изучать эффективность новых схем эрадикации.



**Лабораторис Лтд» Кришна Винкатеш.** Он представил обзор работы отдела технологий производства лекарственных форм компании и сообщил, что все этапы производства препарата ОмеЗ® отличаются высокой технологичностью, а конечный продукт подвергается жесткому контролю качества. Кришна Винкатеш также отметил, что полный цикл производства препарата ОмеЗ® достаточно сложен, поэтому требует современного оборудования, четкого соблюдения технологии и использования инновационных подходов. Кроме того, следует учитывать, что омепразол чувствителен к кислоте и разрушается при контакте с другими химическими веществами, поэтому лекарственная форма должна быть максимально защищена от кислотного содержимого желудка. Решением данной проблемы стало производство препарата ОмеЗ® в виде пеллет, изготовление которых предполагает нанесение действующего вещества на основу из сахарозы. Далее лекарственная форма покрывается кишечнорастворимым полимером, который защищает пеллеты от кислотного pH желудка. Еще одной особенностью препарата ОмеЗ® является использование микронизированного омепразола, обеспечивающего эффективное увеличение площади поверхности лекарственного средства, а значит, быстрое действие и максимальное всасывание. ОмеЗ® имеет доказанную терапевтическую эквивалентность, подтверждающую эффективность и безопасность лечения, равную оригинальному омепразолу. Кроме того, упаковка препарата ОмеЗ® представляет собой двойной алюминиевый стрип, защищающий от негативного воздействия света.

Таким образом, телеконференция позволила обсудить актуальные вопросы применения кислотоснижающей терапии, в частности с применением ИПП. Примечательно, что омепразол, несмотря на многолетнюю историю применения, абсолютно не уступает по эффективности и безопасности более новым ИПП и остается лидером мировых рекомендаций по лечению кислотозависимых заболеваний. Важно отметить, что омепразол, несмотря на все свои плюсы, имеет характерный недостаток – слабую устойчивость к кислой среде желудка. Именно поэтому, назначая омепразол, следует отдавать предпочтение современным технологичным препаратам от проверенных временем производителей мирового уровня, обеспечивающим стабильность и высокую биодоступность действующего вещества.

Подготовила **Александра Меркулова**





# Распространенные ошибки в практике гастроэнтеролога, которых можно избежать

Несколько лет назад мы провели исследование, касающееся выявления и анализа врачебных ошибок, допущенных на этапах лечебно-диагностического процесса у пациентов гастроэнтерологического профиля [1]. Под врачебными ошибками понимают неправильные действия врача, обусловленные недостатком знаний или несовершенством медицинской науки. Так, ошибкой считается постановка неправильного диагноза или назначение неадекватного лечения врачом, который располагал необходимыми знаниями и условиями, имел возможность распознать заболевание и провести эффективное лечение, но по каким-то причинам не воспользовался этим [2]. Сотрудники Института медицины, входящего в состав Национальной академии наук, техники и медицины США, опубликовали подробный доклад на тему диагностических ошибок на амбулаторном этапе, которые были допущены врачами всех специальностей в 2015 г. Полагают, что удельный вес этих ошибок составляет около 5%, или, другими словами, с неправильными действиями врачей столкнулся каждый 20-й пациент. Согласно этим данным, более половины ошибок были потенциально опасны для здоровья или даже угрожали жизни пациентов.

Большинство врачебных ошибок совершается без злого умысла. Однако от точности диагноза и лечебной тактики во многом зависит исход болезни, следовательно, и судьба пациента. Этим определяется цена диагностических и лечебных ошибок врача, что наиболее трагично проявляется в случаях летального исхода. Кроме того, врачебные ошибки могут стать причиной длительных страданий большого количества людей, значительно ухудшая качество их жизни.

К проблеме врачебных ошибок причастны все — отдельные врачи, организаторы здравоохранения и медицинские ассоциации. Институт медицины США предложил врачам различных специальностей присоединиться к решению этой проблемы, чтобы вместе определить наиболее распространенные ошибки и совместно разработать стратегию их предупреждения. Особенно это касается группы неэпидемической хронической патологии. Данным заболеваниям в настоящее время уделяется все большее внимание, поскольку именно они влекут за собой возрастание экономических издержек для всего общества и рассматриваются как тяжелое бремя для системы здравоохранения [3]. В этой связи болезни органов пищеварения занимают особое место. Принято считать, что диагностировать заболевания пищеварительной системы намного сложнее, чем другую терапевтическую патологию [4].

Поддерживая инициативу Института медицины США, авторы портала Medscape провели опрос экспертов разных специальностей. Опытные врачи рассказали о наиболее частых ошибках, которые допускаются в клинической практике. Одним из первых экспертов стал доктор Дэвид Джонсон, профессор медицины и заведующий кафедрой гастроэнтерологии Медицинской школы Восточной Вирджинии (Норфолк, США). В своей статье «5 диагностических ошибок у пациентов с гастроинтестинальными симптомами» (на украинском языке эту статью можно найти на сайте Украинской гастроэнтерологической ассоциации: ukrgastro.com.ua) Д.А. Джонсон (2016) привел пять ошибок в практике гастроэнтеролога и указал, как их избежать [5]. Ниже приведены краткие описания этих клинических случаев.

## Ошибка № 1. Пациентка уже здорова?

75-летнюю женщину доставили в больницу с жалобами на внезапно возникшую диарею. Накануне она получила лечение амоксициллином по поводу заболевания верхних дыхательных путей. Пациентка отрицала наличие ранее перенесенного заболевания, которое проявлялось диареей. Глутамат дегидрогеназный (ГДГ) тест на *Clostridium (C.) difficile* оказался положительным. Пациентке был назначен метронидазол в дозе 500 мг 3 р/день курсом 10 дней. В процессе лечения диарея прекратилась. Через 2 недели после лечения женщина была повторно обследована с помощью ГДГ-теста на предмет эрадикации *C. difficile*. Где же здесь ошибка?

## Диагностика *C. difficile* в динамике

Почти половина пациентов, получающих лечение от псевдомембранозного колита, продолжают

выделять споры *C. difficile* еще в течение 6 недель. И даже после успешного лечения *C. difficile* обнаруживается в образцах каловых масс пациентов еще несколько месяцев. Это говорит о том, что колонизация кишечника *C. difficile* продолжается, но уже без клинических симптомов.

Повторные положительные образцы каловых масс пациентов, у которых после лечения от *C. difficile* отсутствовали симптомы диареи, необходимы для подтверждения рецидива псевдомембранозного колита. Вместе с тем использование таких повторных исследований с целью подтверждения эрадикации *C. difficile* не рекомендуется, особенно при отсутствии у пациента диареи.

***C. difficile*-положительным пациентам и пациентам, не отвечающим на правильно назначенную антибиотикотерапию, необходимо провести эндоскопическое обследование толстой кишки. Если изменения слизистой оболочки или результаты гистологического исследования не подтверждают *C. difficile*-ассоциированный псевдомембранозный колит, необходимо продолжить диагностический поиск для выяснения причины диареи.**

В описанном случае пациентке не назначены какие-то дополнительные диагностические процедуры. Дальнейшее ведение пациентки должно осуществляться с учетом симптоматики.

## Ошибка № 2. Загадочная боль

На консультацию обращается 24-летняя женщина с жалобами на боль в правом подреберье, которая затихает в положении лежа. Боль имеет тупой характер с периодическими покалываниями и приступами обострения. Иногда пациентка просыпается от боли ночью, особенно если поворачивается на правый бок. Интенсивность боли не зависит от приема пищи или акта дефекации. Масса пациентки — 58 кг (ИМТ=19,77 кг/м²).

Появление боли пациентка связывает с недавним путешествием. Во время долгих пеших переходов она несла своего ребенка и тяжелый рюкзак на спине, тогда впервые и почувствовала боль. Две недели назад пациентка вернулась домой, и за последние 4 дня у нее было два приступа сильной боли, которая заставила ее обратиться в отделение скорой помощи. Там пациентку осмотрели, провели лабораторные исследования (развернутый анализ крови, биохимический анализ основных показателей крови) и компьютерную томографию брюшной полости. Во время следующего визита в отделение скорой помощи пациентке было назначено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, по результатам которого патологии обнаружено не было.

Во время обследования кожа в области живота чистая, живот мягкий, перистальтика выражена. При пальпации наблюдается болезненность в правом верхнем квадранте живота. При поднятии рук и наклонах боль в этой области заметно усиливается.

Пациентке назначено HIDA-сканирование (радиоизотопное сканирование с мечеными технецием производными иминодиуксусной кислоты) с холецистокинином для диагностики острого холецистита.

В чем состоит ошибка врача?



М.Б. Щербинина

## Оценка боли в животе

Согласно полученным данным анамнеза, у пациентки наблюдаются классические признаки боли передней брюшной стенки, в том числе симптом Карнетта.

Этот симптом определяют следующим образом: во время пальпации живота пациента в положении лежа врач находит самую болезненную точку на передней брюшной стенке. После этого просит пациента сложить руки на груди и, напрягая мышцы брюшного пресса, приподняться с кровати. При этом пальцы врача по-прежнему находятся в области самой болезненной точки.

Согласно гипотезе Карнетта, если боль имеет висцеральное происхождение и исходит из брюшной полости, напряжение мышц брюшного пресса вытолкнет пальцы врача и защитит брюшину от раздражения, уменьшив ощущение боли и дискомфорта. Если же боль локализуется в области брюшной стенки (париетально), от такой манипуляции она только усилится. На практике, учитывая большое количество пациентов с избыточной массой тела, можно попросить пациента согнуть шею и немного приподняться с кровати.

Этот простой тест достаточно чувствительный и специфичный. Согласно исследованиям, он позволяет избежать ненужных диагностических расходов и сэкономить на каждом случае до \$900.

Пациентке не было необходимости проводить дополнительные тесты, достаточно перорального назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и тепла на область локализации боли.

## Ошибка № 3. Злоупотребление обследованиями

На приеме 52-летний белый мужчина. Цель посещения — ежегодный медицинский осмотр. В возрасте 50 лет ему впервые была проведена колоноскопия, во время которой выявлен умеренный дивертикулез и расширение геморроидальных вен. Никаких предраковых изменений в виде полипов не обнаружено. К назначенным рутинным скрининговым лабораторным тестам пациент получил три скрининговые карты для быстрого определения скрытой крови в каловых массах. Согласно программе ежегодного скрининга по поводу рака толстой кишки, обследуемый должен отправить полученные образцы назад врачу.

Где же диагностическая ошибка?

## Скрининг рака толстой кишки

Определение скрытой крови в каловых массах во время следующих обследований после первой скрининговой колоноскопии является ошибкой. При условии, что проведенная колоноскопия была качественной (врач-колоноскопист должен уметь определить анемоматозные изменения слизистой оболочки более чем в 25% случаев скрининговых колоноскопий, а сам пациент должен быть хорошо подготовлен к этому обследованию), пациенту не обязательно повторять колоноскопию каждые 10 лет. Соответственно, наш пациент должен был прийти на эту процедуру повторно через 8 лет.



Другие скрининговые обследования не рекомендуются использовать, поскольку с момента первого эндоскопического обследования врач должен вести пациента согласно протоколу скрининговых колоноскопий.

Кроме того, согласно регламентирующим национальным документам США, тест на скрытую кровь не является рекомендованным методом обследования. Его место в скрининговой панели занял имеющий более высокую чувствительность и специфичность иммуногистохимический анализ каловых масс на выявление человеческого гемоглобина.

#### Ошибка № 4.

##### Верная мысль, неправильное исследование

К врачу обратилась 34-летняя женщина с жалобами на боль в эпигастрии, которая продолжается в течение последних 2 недель и усиливается после еды. Из анамнеза стало известно, что в течение последних суток у пациентки наблюдалась мелена. Во время неотложной эндоскопии в препилорическом отделе обнаружена язва размером около 1 см с признаками активного кровотечения. Выполнен эндоскопический гемостаз. В образцах биопсии антрального отдела обнаружен *Helicobacter (H.) pylori*. Пациентка получала амоксициллин, кларитромицин и ингибитор протонной помпы (ИПП) в течение 10 дней. Следующие 8 недель пациентка продолжала принимать ИПП. После завершения курса лечения пациентка пришла на прием к врачу с целью осмотра и проведения серологических анализов для подтверждения эрадикации хеликобактерной инфекции.

В чем ошибся врач?

#### Правильная диагностика *H. pylori*

Плановые обследования на предмет эрадикации *H. pylori*-ассоциированных язв у пациентов с осложнением (например, кровотечение или перфорация) должны проводиться обязательно.

Подтверждение эрадикации *H. pylori* серологическими методами является ошибочным, поскольку их результаты все равно останутся положительными даже после успешной эрадикации. Категорически не рекомендуется назначать серологические исследования *H. pylori* пролеченным пациентам.

С этой целью можно использовать следующие исследования:

- выявление антигенов *H. pylori* в каловых массах;
- $^{13}\text{C}$  — мочевиный дыхательный тест.

Недавний прием ИПП может повлиять на чувствительность и специфичность несерологических тестов, поэтому рекомендуется проводить исследование не ранее чем через месяц после прекращения приема препаратов этой группы.

#### Ошибка № 5.

##### Неважная находка?

К врачу за консультацией обратился 55-летний мужчина по поводу повышенных уровней печеночных ферментов в крови, которые были обнаружены во время обычного обследования. У пациента сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия и морбидное ожирение (ИМТ=43 кг/м<sup>2</sup>). Уровни аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови, соответственно, составляют 50 Ед/л и 55 Ед/л, уровень глобулинов и щелочной фосфатазы в пределах нормы. Во время УЗИ была обнаружена повышенная эхогенность паренхимы печени, что говорит о ее жировой инфильтрации. Врач уверил пациента, что у него нет причин для волнения, ведь у него «только жировой гепатоз», и посоветовал пройти повторное обследование через полгода.

Где скрывается диагностическая ошибка?

#### Неалкогольная жировая болезнь печени

Диагноз неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) может устанавливаться пациентам со стеатозом, у которых исключаются другие причины для вторичной инфильтрации ткани (например, злоупотребление алкоголем). НАЖБП может прогрессировать в цирроз, что, вероятно, является причиной криптогенного цирроза. К факторам риска прогрессирования фиброза/цирроза относятся

сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия и старческий возраст.

Золотым стандартом диагностики пациентов с НАЖБП является биопсия печени. Однако, медицинские разработки не стоят на месте и неинвазивные методы визуализации также являются достаточно эффективными. Транзиентная эластография (FibroScan®) — это метод диагностики, позволяющий определить степень плотности ткани печени как маркер активности фиброза. Также для диагностики используются серологические маркеры, но они имеют меньшую чувствительность и специфичность. Так, тест FibroSure® состоит из шести отдельных серологических тестов, по совокупности результатов которых можно предположить степень поражения печени.

Пациенты с НАЖБП имеют высокий риск прогрессирования заболевания, а те пациенты, у которых уже обнаружены признаки фиброза или цирроза, нуждаются в активной тактике ведения и тщательного контроля со стороны врача. Ни в коем случае не следует воспринимать таких пациентов как тех, у кого «только жировой гепатоз».

Мы также не могли остаться в стороне от такой важной инициативы Института медицины США, поэтому просим вас поделиться своим клиническим опытом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Свои наблюдения присылайте на e-mail: scherbinina@ua.fm либо на электронный адрес «Медичної газети «Здоров'я України»: tereshchenko@health-ua.com с пометкой «для профессора Щербининой М.Б.». Мы обязательно вынесем их на обсуждение на страницах следующих тематических номеров «Медичної газети «Здоров'я України».

Проблема профессиональных ошибок и их системный анализ остаются актуальнейшими как для клинической гастроэнтерологии, так и для всей организации здравоохранения. Выявление, всестороннее изучение врачебных ошибок и принятие мер по их устранению лежат в основе повышения качества оказания медицинской помощи.

Для начала разговора приводим описание возможных погрешностей в медикаментозной коррекции стеатореи.

#### Медикаментозная коррекция стеатореи

Стеаторея — повышенное выведение жиров из организма с калом. При стеаторее кал имеет жирный маслянистый блеск и плохо смывается водой. Считается, что у пациента стеаторея, если происходит потеря  $\geq 15$  г жиров с калом в течение суток. Норма — 7 г в сутки.

Почти 150 лет назад голландский врач Д. Флеш применил при лечении стеатореи у больного с сахарным диабетом водный экстракт из поджелудочной железы телят. С тех пор заместительная терапия ферментными препаратами является основным направлением в лечении больных со стеатореей. Однако на практике довольно часто назначение пациенту даже высоких доз ферментных препаратов отдельно или в сочетании с ИПП для снижения кислотности пищевого комка, поступающего в двенадцатиперстную кишку, не приводит к желаемому клиническому эффекту.

Здесь следует обратить внимание на частую ошибку врачей, которые обычно расценивают стеаторею исключительно как проявление нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. В то же время возможны и иные ее причины. Так, наиболее часто стеаторея внепанкреатического происхождения развивается при билиарной недостаточности (БН).

БН ведет к нарушениям пищеварения, в первую очередь, метаболизма жиров. Известно, что желчные кислоты эмульгируют жиры, улучшая доступность к ним панкреатической липазы. Ранним клиническим проявлением БН считают плохую переносимость жирной пищи. В дальнейшем толерантность к жирной пище продолжает снижаться, появляется стеаторея, потеря массы тела. Поскольку имеет место недостаток всасывания жирорастворимых витаминов, проявляются гиповитаминозы, например, витамина D, который обуславливает возникновение остеопороза; витамина А, влияющего на состояние

органа зрения, и др. В результате дисбаланса состава желчных кислот образуется билиарный сладж, со временем формируются желчные камни. БН приводит к уменьшению бактерицидности дуоденального содержимого и в связи с этим избыточному микробному заселению двенадцатиперстной кишки. Клинически это, как правило, проявляется повышенной газообразованием. Кроме того, преждевременная деконъюгация желчных кислот кишечной микрофлорой сопровождается повреждением слизистых оболочек тонкой и толстой кишки с последующим развитием реактивного воспаления, а при наличии рефлюксных процессов — билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита [6]. В кишечнике на фоне БН пищевые жиры могут соединяться с кальцием, который при этом не связывает в кишечнике шавелевую кислоту. Последняя в свободном виде попадает в кровеносное русло, где и образует соединение с постоянно присутствующим в сыворотке крови кальцием. Образовавшиеся в крови оксалаты кальция удаляются через почки. При малом количестве образуемой за сутки мочи оксалаты кальция часто откладываются в почках в виде солей либо камней [6]. Вот почему в клинической практике часто отмечается сочетание желчнокаменной и мочекаменной болезни.

В 90-е годы была сделана попытка объективно установить степень БН с помощью дуоденального зондирования путем оценки количества выделенной желчи в течение 1 часа после введения раздражителя и показателя дебита холевой кислоты, являющейся основной в пуле желчных кислот [7]. Однако в настоящее время дуоденальное зондирование как рутинный метод исследования практически не используется. Это связано с техническими особенностями проведения процедуры, отсутствием стандартизированных раздражителей, необходимостью биохимического анализа, низкой воспроизводимостью результатов исследования и расхождением их с данными рентгеноконтрастной и ультразвуковой холецистографии, а также с наличием противопоказаний при ряде заболеваний пищеварительной системы.

В то же время, чтобы определиться с причиной стеатореи достаточно оценить копрограмму пациента. При нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы и снижении панкреатической липазы стеаторея представлена исключительно нейтральным жиром. Билиодигестивная стеаторея, связанная с недостатком или отсутствием поступления желчи в кишечник, представлена увеличенным количеством жирных кислот и небольшим содержанием или отсутствием нейтрального жира. Вместе с тем при высоком дефиците желчных кислот может наблюдаться развитие относительной панкреатической недостаточности, поскольку липаза также активизируется желчными кислотами. В этом случае стеаторея приобретает смешанный характер.

Если стеаторея связана с БН, в терапию необходимо включить либо желчегонные препараты растительного происхождения, направленные на стимуляцию продукции желчи и улучшение ее оттока, либо препараты урсодезоксиохолевой кислоты, которые дополнительно восполняют дефицит желчных кислот, выполняя функцию замещения.

Кроме того, нужно помнить, что стеаторея может наблюдаться при целиакии, лямблиозе, избыточном микробном заселении тонкой кишки, приеме некоторых лекарственных препаратов, в частности, препарата для лечения ожирения — орлистата.

#### Литература

1. Щербинина М.Б., Лехан В.Н., Волчек В.В. Врачебные ошибки при диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. — № 1 (33). — 2007. — С. 87-93.
2. Постовит В.А. О диагностических ошибках // Клин. мед. — Т. 69. — № 9. — 1991. — С. 99-103.
3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2002 г. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 2002. — 156 с.
4. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. — СПб: Невский диалект, 2002. — 397 с.
5. [http://www.medscape.com/features/slideshow/diagnostic-errors/gastroenterology?nlid=100083\\_3243&src=WNL\\_mdplsfeat\\_160216\\_mscpedlit\\_imed&ua\\_c=172892MX&spon=18&impID=993136&faf=1#page=11](http://www.medscape.com/features/slideshow/diagnostic-errors/gastroenterology?nlid=100083_3243&src=WNL_mdplsfeat_160216_mscpedlit_imed&ua_c=172892MX&spon=18&impID=993136&faf=1#page=11)
6. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 880 с.
7. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. — М.: ИТ «АдамантЪ», 2008. — 232 с.



# Лечение микроскопического колита: обзор клинических рекомендаций

**Микроскопический колит характеризуется хронической водянистой диареей неинфекционного генеза. Заболевание диагностируется на основании выявления воспаления в ткани толстой кишки при гистологическом исследовании. Микроскопический колит имеет два основных подтипа – лимфоцитарный и коллагеновый, у которых много общего. В частности, практически одинаковые клинические симптомы: водянистая диарея, отсутствие макроскопических изменений на слизистой оболочке толстой кишки. При обеих формах заболевания гистологическое исследование выявляет интраэпителиальный лимфоцитоз, увеличение воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, сохранение архитектоники крипт, при коллагеновом колите наблюдается утолщение подэпителиального коллагенового слоя [13].**

Первые описания случаев микроскопического колита опубликованы в медицинской печати в начале 80-х годов прошлого столетия [11, 12]. В начале изучения анализу подвергались единичные спорадические случаи данного заболевания. За последние 30 лет диагностика микроскопического колита существенно улучшилась, заболевание интенсивно изучается и интерес к нему только растет.

До недавнего времени микроскопический колит считался редким заболеванием, было мало известно о его распространенности, этиологии, патогенезе. Благодаря широкому внедрению в медицинскую практику эндоскопической диагностики и морфологических исследований стало очевидно, что микроскопические колиты являются частой причиной хронической неинфекционной диареи [6]. На сегодняшний день микроскопический колит диагностируется в 4-13% случаев диарейного синдрома [8].

Количество публикаций, посвященных микроскопическому колиту, в последнее время увеличивается, и это свидетельствует о том, что данное заболевание диагностируется гораздо чаще. С одной стороны, это связано с улучшением диагностики, с другой – с истинным ростом заболеваемости. Новые эпидемиологические исследования, проведенные в этом столетии, подтвердили высокие цифры заболеваемости, показывающие, что фактическая заболеваемость и распространенность микроскопического колита выше, чем предполагалось первоначально [26]. Показатели заболеваемости и распространенности коллагенового колита в странах Западной Европы несколько выравниваются, в то время как показатели заболеваемости лимфоцитарного колита по-прежнему растут [23]. Эпидемиологические данные, полученные из различных регионов мира, преимущественно Северной Америки и стран Европейского региона, свидетельствуют о том, что заболеваемость коллагеновым колитом составляет 0,8-6,2 случаев на 100 тыс. населения, лимфоцитарным – 0,5-12,9 случаев на 100 тыс. населения [10, 25]. Обе формы микроскопического колита по темпам заболеваемости и распространенности приближаются к классическим воспалительным заболеваниям кишечника, таким как язвенный колит и болезнь Крона [22]. Последние эпидемиологические исследования показали, что микроскопический колит является заболеванием в основном пожилых людей, особенно пожилых пациентов женского пола [27].

Крайне редко микроскопический колит диагностируется в развивающихся странах Азии. Есть немногочисленные публикации, посвященные описанию отдельных случаев микроскопического колита в странах Восточного региона, в частности Индии [14], Турции [4], Бангладеш [21]. В настоящее время нет эпидемиологических данных относительно этого заболевания из стран Африки, где инфекционные заболевания являются наиболее распространенными. Единичные случаи были зарегистрированы в Нигерии [3]. В этом регионе микроскопический колит диагностируется крайне редко из-за отсутствия средств для колоноскопии, а также в результате низкого обращения за медицинской помощью в целом.

В нашей стране, даже в специализированных клиниках, где ежегодно проводится большое количество колоноскопий по поводу хронической диареи неинфекционного генеза, редко устанавливается диагноз «микроскопический колит». «Упущение» этого диагноза происходит по многим причинам, одна из которых связана с тем, что врач-эндоскопист просто не проводит забор биопсийного материала при нормальной визуальной картине слизистой оболочки толстой кишки. Однако при взятии гистологического материала микроскопическое заключение носит часто не конкретный, обтекаемый характер, как например «хронический колит», «неопределенный колит», и т.д. На основании отсутствия визуальных патологических изменений в толстой кишке и таких неопределенных гистологических заключений, как правило, устанавливается диагноз «синдром раздраженной толстой кишки».

В диагностике микроскопического колита ведущая роль, конечно, принадлежит врачу-эндоскописту и морфологу. Однако врач общей практики или гастроэнтеролог, направивший больного на колоноскопию с целью диагностики микроскопического колита, также должен правильно поставить задачу перед врачом-эндоскопистом и морфологом для максимально четкой диагностики данного заболевания.

Микроскопический колит – заболевание, которое не представляет особого риска для пациента, поскольку не связано с повышенной смертностью, не приводит к прогрессированию, развитию осложнений и инвалидизации. В отличие от других воспалительных заболеваний кишечника, не получено доказательств того, что имеющиеся гистологические изменения при микроскопическом колите могут привести к неблагоприятным последствиям, таким как колоректальный рак или необходимость хирургического вмешательства [15]. Однако клинические симптомы могут быть упорными, рецидивирующими и привести к ухудшению качества жизни пациентов [18].

Соответственно, целью медикаментозной терапии является облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов с микроскопическим колитом при одновременной минимизации негативных последствий, связанных с применением лекарственных препаратов.

Лечение микроскопического колита претерпело существенные изменения за последние десять лет. Первоначально основными лекарственными средствами для лечения данного заболевания были антидиарейные и противовоспалительные препараты [2]. Клинические исследования и метаанализы последних лет установили эффективность новых препаратов для лечения микроскопического колита [7].

В 2015 г. вышли официальные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA) по лечению микроскопического колита [19]. Данное руководство было разработано ведущими экспертами в области гастроэнтерологии и утверждено советом AGA. В основу документа положены руководящие принципы доказательной медицины [1, 9, 24]. Результаты клинических исследований проанализированы, оценены экспертами, и на их основе сформулированы основные рекомендации по лечению микроскопического колита.

Это руководство фокусируется на лечении микроскопического колита, а не на его диагностике. Поскольку результаты анализа эффективных методов лечения существенно не отличались между лимфоцитарным и коллагеновым колитом, в данных рекомендациях не проводится различия между подтипами микроскопического колита.

Авторы данного обзора 25 апреля 2015 г. обсудили качество доказательств (табл. 1) и рассмотрели другие факторы, имеющие значение для оценки риска и пользы рекомендаций.

Впоследствии авторы сформулировали основные положения рекомендаций. Хотя качество доказательств является наиболее важным фактором в определении прочности рекомендации, экспертами также учитывался баланс между их пользой и негативными последствиями (табл. 2).

Рекомендация № 1. У пациентов с симптоматикой микроскопического колита для индукции клинической ремиссии AGA рекомендует лечение с применением будесонида. Сильная рекомендация, среднее качество доказательств.

Метаанализ шести рандомизированных клинических исследований продемонстрировал очевидные преимущества будесонида в индукции клинической ремиссии. В пяти

исследованиях также был достигнут гистологический ответ. Два исследования показали улучшение качества жизни пациентов, хотя разница не имела статистической значимости. Пациенты, получавшие 9 мг будесонида ежедневно, более чем в два раза чаще достигали клинической ремиссии в течение 7-13 дней по сравнению с группой не получавших лечение (относительный риск – ОР 2,52, 95% доверительный интервал – ДИ 1,45-4,40). При приеме будесонида риск серьезных побочных эффектов был низким. В связи с благоприятным профилем безопасности и эффективности, а также удобством приема (1 р/день) будесонид следует считать препаратом первой линии лечения микроскопического колита. Учитывая то, что будесонид является дорогостоящим препаратом, могут быть рассмотрены альтернативные методы терапии, если стоимость лечения является определяющим фактором. В большинстве случаев нет необходимости выполнять колоноскопию для оценки гистологического ответа на проводимую терапию. Тем не менее для пациентов, у которых сохраняются клинические симптомы после лечения будесонидом, рекомендуется проведение гистологического исследования. Отсутствие патологических изменений в биоптатах ободочной кишки является причиной для верификации другого диагноза – синдрома раздраженного кишечника или целиакии. Прекращение терапии будесонидом может быть рассмотрено после 8 недель терапии. У трети пациентов удается достигнуть клинической ремиссии и не требуется поддерживающей терапии.

Рекомендация № 2. У пациентов с клиническими симптомами микроскопического колита для индукции клинической ремиссии AGA отдает предпочтение лечению будесонидом по сравнению с месалазином. Сильная рекомендация, высокое качество доказательств.

Анализ большого количества высококачественных клинических испытаний при условии прямых доказательств показал преимущество будесонида над месалазином. Поэтому будесонид следует считать препаратом первой линии по сравнению с месалазином для лечения микроскопического колита. У пациентов с симптомами микроскопического колита, которых ежедневно лечили 9 мг будесонида, клиническая и гистологическая ремиссия была достигнута в 2 раза чаще, чем у пациентов, получавших месалазин 3 г ежедневно. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий в возникновении побочных эффектов.

Рекомендация № 3. У пациентов с симптоматикой микроскопического колита, которым противопоказана терапия будесонидом, для индукции клинической ремиссии AGA считает целесообразным применение месалазина. Условная рекомендация, среднее качество доказательств.

Согласно результатам одного рандомизированного клинического исследования терапия месалазином показала более низкую вероятность достижения клинического эффекта по сравнению с отсутствием лечения (отношение шансов 0,74; 95% ДИ 0,44-1,24), хотя результаты данного исследования не были статистически значимыми. На основании этих данных сделано заключение, что польза месалазина



Т.А. Соломенцева

Таблица 1. Градация качества доказательств

Качество доказательств	Мнение экспертов
Высокое	Истинный эффект лежит близко к его оценке
Умеренное	Истинный эффект будет близок к его оценке, но существует вероятность того, что он будет существенно отличаться
Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от его оценки
Очень низкое	Истинный эффект будет существенно отличаться от его оценки

Таблица 2. Градация силы рекомендаций

Сила рекомендаций	Для пациента	Для клинициста
Сильная	Большинство пациентов будут согласны принимать данное лечение и лишь небольшая часть не будет	Большинство пациентов должны получить рекомендуемый курс лечения
Условная	Большинство пациентов хотели принимать предложенный курс лечения, но многие из них не будут соблюдать все рекомендации	Различные варианты будут подходить для разных пациентов



в достижении клинической ремиссии больных с микроскопическим колитом является неопределенной. Из-за недостаточно определенного баланса между эффективностью и потенциальными побочными эффектами месалазин рекомендуется условно, в качестве препарата второй линии, который может быть использован при некоторых обстоятельствах. Например, пробная терапия месалазином может подходить для пациентов, которые имеют противопоказания для назначения будесонида или показали плохой клинический ответ.

Рекомендация № 4. Для пациентов с симптоматикой микроскопического колита, у которых терапия будесонидом является недопустимой, AGA предлагает лечение преднизолоном с целью индукции клинической ремиссии. Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств.

В небольшом рандомизированном клиническом исследовании эффективность преднизолона при лечении микроскопического колита достигла 22%. В связи с небольшой выборкой пациентов клинический эффект системных стероидов является неопределенным. Несмотря на нехватку доказательств, AGA считает, что системные кортикостероиды, в частности преднизолон, скорее всего уменьшают клинические симптомы. Хотя качество фактических данных об эффективности относительно безопасности также является низким. Обширный клинический опыт применения системных стероидов для других заболеваний позволяет предположить, что риск развития побочных эффектов при лечении микроскопического колита также будет значимым. AGA предложила условную рекомендацию для использования системных стероидов при лечении микроскопического колита из-за неопределенного баланса между клинической пользой и потенциальными побочными реакциями. Хотя в большинстве случаев системные кортикостероиды не следует использовать в качестве терапии первой линии, могут быть случаи, при которых лечение преднизолоном может стать целесообразным. Прежде всего претендентами для терапии системными стероидами становятся пациенты, которые не ответили на лечение будесонидом, при условии, что были исключены другие причины неинфекционной диареи, такие, например, как целиакия. С другой стороны, преднизолон значительно дешевле, чем будесонид, это может служить альтернативным выбором для пациентов с низкими материальными возможностями.

Рекомендация № 5. У пациентов с симптомами микроскопического колита, которым противопоказана терапия будесонидом, AGA предлагает лечение салицилатом висмута для индукции клинической ремиссии. Условная рекомендация, низкое качество доказательств.

В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании с использованием салицилата висмута для лечения микроскопического колита все 7 пациентов показали клинический ответ, в то время как ни один из 7 пациентов контрольной группы не ответил на лечение. Пациенты, получавшие салицилат висмута, имели в 3 раза более высокую вероятность достижения гистологического ответа, хотя это не было статистически значимым. Отсутствуют данные о побочных эффектах салицилата висмута при длительной терапии микроскопического колита. По этим причинам AGA условно рекомендует салицилат висмута в качестве терапии второй линии либо как альтернативный метод лечения для отдельных лиц, которые могут иметь противопоказания к лечению стероидными гормонами или для которых стоимость лечения является определяющим фактором.

Рекомендация № 6. У пациентов с симптомами микроскопического колита AGA не рекомендует комбинированную терапию холестирамином и месалазином в сравнении с монотерапией месалазином с целью индукции клинической

ремиссии. Условная рекомендация, низкое качество доказательств.

Низкое качество доказательств основано на результатах одного рандомизированного клинического исследования, которое не показало увеличения клинического эффекта от добавления холестирамина к терапии месалазином. При предоставлении условной рекомендации в отношении комбинированной терапии холестирамином и месалазином AGA учитывает не только неопределенный баланс между пользой и риском, но и возможности нарушения всасывания других лекарственных препаратов при приеме холестирамина, что является особенно важным в лечении пожилых пациентов, когда полипрагмазия является обычным делом. AGA не может прокомментировать целесообразность монотерапии холестирамином, так как отсутствуют данные о клинических исследованиях, которые оценили подобное лечение у больных с микроскопическим колитом.

Рекомендация № 7. У пациентов с микроскопическим колитом AGA не рекомендует лечение Boswellia serrata для индукции клинической ремиссии. Условная рекомендация, низкое качество доказательств.

В одном рандомизированном контролируемом исследовании 44% из 16 пациентов с микроскопическим колитом показали клиническое улучшение в ответ на терапию Boswellia serrata, тогда как только у 27% из 15 пациентов клиническая ремиссия достигнута в группе плацебо. Не было выявлено никакой разницы в качестве жизни между двумя группами, побочные эффекты были более частыми в группе приема Boswellia serrata. Все полученные результаты не были статистически значимыми в дополнение к неопределенности баланса между пользой и риском терапии Boswellia serrata. Группа экспертов также высказала опасение относительно возможности доступа к стандартизированной формуле Boswellia serrata, учитывая многочисленные продукты, доступные для применения на фармацевтическом рынке, содержащие компоненты Boswellia serrata. По этим причинам AGA предоставила условную рекомендацию против рутинного использования Boswellia serrata для лечения микроскопического колита.

Рекомендация № 8. У пациентов с микроскопическим колитом AGA не рекомендует лечение пробиотиками для индукции клинической ремиссии. Условная рекомендация, низкое качество доказательств.

Основанием для данной рекомендации стали результаты небольшого рандомизированного исследования, сравнивающего пробиотические продукты (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis*, *lactis strains*) с плацебо при лечении микроскопического колита. Полученные данные показали неопределенное преимущество в отношении клинической ремиссии, гистологического ответа и качества жизни пациентов с микроскопическим колитом при лечении пробиотиками. Из-за неопределенности баланса между пользой и риском побочных эффектов AGA условно не рекомендует использование пробиотиков для лечения микроскопического колита. Эксперты признают неопределенность полученных результатов в одном исследовании с применением конкретного пробиотического препарата и делают заключение о том, что полученные результаты не могут быть обобщены для всех доступных пробиотических продуктов.

Рекомендация № 9. Для пациентов с рецидивом микроскопического колита после прекращения индукционной терапии AGA рекомендует будесонид для поддержания клинической ремиссии. Сильная рекомендация, среднее качество доказательств.

Умеренное качество доказательств получено из 2 рандомизированных клинических исследований, которые показали, что поддерживающая терапия препаратом будесонид (6 мг ежедневно в течение 6 мес) в 66% случаев приводила

к снижению ОР клинического рецидива (ОР 0,34; 95% ДИ 0,19-0,60). Данный режим терапии также эффективно поддерживал гистологическую ремиссию и улучшал качество жизни пациентов с микроскопическим колитом. Прием более низких доз будесонида (чередование 3 и 6 мг в сутки) в течение 12 мес показал одинаковую эффективность в поддержании клинического ответа. Группа экспертов отмечает, что поддерживающая терапия должна быть предложена только пациентам с микроскопическим колитом, у которых развился рецидив клинических симптомов после прекращения индукционной терапии. Треть пациентов не нуждаются в проведении поддерживающей терапии, а ее прекращение может быть рассмотрено после 6-12 мес лечения.

Эти рекомендации по лечению микроскопического колита были разработаны в рамках методологии GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) и согласованы с Институтом стандартов медицины. В результате анализа исследований можно сделать вывод о том, что для лечения микроскопического колита препаратом первой линии является будесонид — как для индукционной терапии, так и для поддержания ремиссии. Представленные прочие методы лечения могут быть использованы как альтернативные варианты лечения из-за низкого качества доказательств. Из-за отсутствия данных клинических испытаний эти рекомендации не рассматривали лечение стероидорефрактерных форм микроскопического колита [5]. Получены ограниченные данные о пользе иммунодепрессантов, таких как азатиоприн и антитела к фактору некроза опухоли, в лечении микроскопического колита [16, 17, 19, 20]. Дальнейшие клинические испытания с целью продолжения изучения новых методов позволяют улучшить лечение микроскопического колита.

Литература

- AGA Institute clinical practice guideline development process. <http://www.gastro.org/guidelines/guidelines-policies>.
- Chande N., McDonald J.W., Macdonald J.K. Interventions for treating lymphocytic colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; (2) CD006096.
- Ekrikpo U.E., Otegbayo J.A., Oluwasola A.O. Lymphocytic colitis presenting as difficult diarrhoea in an African woman: a case report and review of the literature. J Med Case Reports. 2010; 4: 31.
- Erdem L., Yildirim S., Akbayir N., Yilmaz B., Yenice N., Gultekin O.S., Peker O. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. World J Gastroenterol. 2008; 14: 4319-4323.
- Esteve M., Mahadevan U., Sainz E. et al. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. J Crohns Colitis 2011; 5: 612-618.
- Fernández-Bañares F., de Sousa M.R., Salas A. et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19 (2): 411-417.
- Gentile N.M., Abdalla A.A., Khanna S. et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2013; 108 (2): 256-259.
- Gentile N.M., Khanna S., Loftus E.V. Jr. et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. ClinGastroenterolHepatol. 2014; 12 (5): 838-842.
- Graham R., Mancher M., Wolman D.M. et al. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: Institute of Medicine; The National Academies Press, 2011.
- Guagnozzi D., Lucendo A.J., Angueira-Lapena T., Gonzalez-Castillo S., Tenias Burillo J.M. Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain. Digestive and Liver Disease. 2012; 44 (5): 384-388.
- Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M., Jessurun J., Bayless T.M. Lymphocytic ('microscopic') colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. Human Pathology. 1989; 20 (1): 18-28.
- Lindstrom C.G. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea. A new entity? Pathologia Europaea. 1976; 11 (1): 87-89.
- Malekian V., Amirfatahi R., Sadri S., Mukhtari M., Aghaie A., Rezaeian M. Computer aided measurement of sub-epithelial collagen band in colon biopsies for collagenous colitis diagnosis. Micron. 2013; 45: 59-67.
- Misra V., Misra S.P., Dwivedi M., Singh P.A., Agarwal V. Microscopic colitis in patients presenting with chronic diarrhea. Indian J Pathol Microbiol. 2010; 53: 15-19.
- Munch A., Aust D., Bohr J. et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. Journal of Crohn's & colitis. 2012 Oct; 6 (9): 932-945.
- Munch A., Fernandez-Banares F., Munk L.K. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 795-798.
- Munch A., Ignatova S., Strom M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. Scand J Gastroenterol. 2012; 47: 59-63.
- O'Toole A., Coss A., Holleran G. et al. Microscopic colitis: clinical characteristics, treatment and outcomes in an Irish population. Int J Colorectal Dis. 2014; 29 (7): 799-803.
- Pardi D.S., Tremaine W.J., Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association institute technical re-view on the medical management of microscopic colitis. Gastroenterology 2016; 150: 247-274.
- Pola S., Fahmy M., Evans E. et al. Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 857-858.
- Rahman M.A., Raihan A.S., Ahamed D.S. et al. Symptomatic overlap in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome and microscopic colitis in a sub group of Bangladeshi population. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 2012; 38 (1): 33-38.
- Sonnenberg A., Genta R.M. Geographic distributions of microscopic colitis and inflammatory bowel disease in the United States. Inflammatory Bowel Diseases. 2012; 18 (12): 2288-2293.
- Stewart M., Andrews C.N., Urbanski S., Beck P.L., Storr M. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2011; 33 (12): 1340-1349.
- Sultan S., Falck-Ytter Y., Inadomi J.M. The AGA Institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. ClinGastroenterolHepatol. 2013; 11: 329-332.
- Tysk C., Bohr J., Nyhlin N., Wickbom A., Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. World J Gastroenterol. 2008; 14: 7280-7288.
- Vigren L., Olesen M., Benoni C., Sjoberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. World Journal of Gastroenterology. 2012; 18 (22): 2821-2826.
- Williams J.J., Beck P.L., Andrews C.N., Hogan D.B., Storr M.A. Microscopic colitis — a common cause of diarrhoea in older adults. Age and Ageing. 2010; 39 (2): 162-168.





И.Э. Кушнир, к. мед. н., старший научный сотрудник, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Поражение печени при воспалительных заболеваниях кишечника

**Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических рецидивирующих заболеваний аутоиммунной природы с поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта. По данным Европейской организации по изучению болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК), около 2,2 млн человек в Европе (и 5 млн в мире) страдают этими заболеваниями. В Украине в последние годы отмечается тенденция к росту числа тяжелых, резистентных к лечению форм ВЗК, осложнений и оперативных вмешательств, приводящих к инвалидизации пациентов молодого, трудоспособного возраста (Ю.М. Степанов, Т.И. Бойко, 2014), что обуславливает медико-социальную актуальность проблемы этих заболеваний [1].**

Более чем у трети больных ВЗК, помимо кишечных симптомов, наблюдаются внекишечные проявления, которые иногда появляются задолго до манифестации классической клинической картины ВЗК, что значительно затрудняет и пролонгирует диагностику и назначение адекватной терапии ЯК и БК. С другой стороны, ряд системных (внекишечных) проявлений ВЗК по сути являются осложнениями этих заболеваний или следствием медикаментозного воздействия.

Одной из наиболее уязвимых при ВЗК является гепатобилиарная система. Более чем у 30% пациентов с ВЗК обнаруживаются аномальные показатели функциональных проб печени, что обуславливает проведение дополнительной диагностики [37]. Заболевания печени и желчных путей являются общими внекишечными проявлениями как для ЯК, так и для БК. Некоторые из этих заболеваний гепатобилиарной системы являются доброкачественными и требуют только наблюдения, в то время как другие могут привести к печеночной недостаточности и в дальнейшем к трансплантации печени.

Поражения печени при ВЗК условно разделяются на три основные группы:

1) заболевания, обусловленные общим с ВЗК патогенетическим механизмом:

- первичный склерозирующий холангит (ПСХ),
- синдромы перекреста (overlap): ПСХ малых протоков/перихолангит и аутоиммунный гепатит/ПСХ,
- IgG4-ассоциированный холангит,
- первичный билиарный цирроз;

2) заболевания, возникающие вследствие структурных и физиологических изменений на фоне ВЗК:

- желчнокаменная болезнь,
- тромбоз воротной вены,
- абсцесс печени,
- гранулематозный гепатит,
- амилоидоз;

3) заболевания, связанные с неблагоприятными эффектами медикаментозной терапии ВЗК:

- лекарственно-индуцированный гепатит и цирроз печени,
- реактивация вирусной инфекции гепатитов В и С,
- лимфома печени (ассоциированная с приемом биологической терапии).

**Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)** является наиболее распространенным гепатобилиарным расстройством, ассоциированным с ВЗК. Приблизительно 70-80% пациентов с ПСХ имеют сопутствующее ВЗК и в среднем у 1,4-7,5% пациентов с ВЗК развивается ПСХ [33]. ПСХ, как правило, характеризуется прогрессирующим воспалением, облитерирующим фиброзом и разрушением внутри- и внепеченочных желчных протоков, что приводит к печеночной недостаточности, портальной гипертензии и, в конечном итоге, при отсутствии лечения — к смерти больных. Чаше ПСХ встречается у некурящих пациентов мужского пола молодого и среднего возраста, страдающих ЯК. Более чем у 90% пациентов поражение кишечника носит тотальный характер. В среднем ПСХ диагностируется в возрасте 40 лет. Диагноз ПСХ, как правило, предшествует ВЗК. В исследовании Faubion и соавт. (2001) 11% педиатрических пациентов с ПСХ на момент постановки диагноза имели бессимптомный ЯК. Возможна также и обратная ситуация, когда ПСХ диагностируется

у больных с установленным ВЗК. В исследовании, посвященном естественному течению ПСХ и ВЗК у педиатрических больных, средний возраст диагностики ВЗК и ПСХ составил 13 и 14 лет соответственно. Также данное исследование показало, что время от развития симптомов ВЗК до диагностики ПСХ составило 2,3 мес [2]. При активном процессе в печени наблюдается мягкое течение ВЗК, исход гепатобилиарного поражения не зависит от активности и тяжести воспаления в кишечнике, а также от проведения проктоколектотомии при ЯК.

Этиология и патогенез ПСХ до настоящего времени остаются неясными. Обсуждается роль генетических, иммунологических и факторов внешней среды в развитии данной патологии. Имеется повышенный риск ПСХ и ЯК у родственников первой линии родства пациентов с ПСХ. Выявлено несколько генетических факторов, связанных с предрасположенностью к этим расстройствам, в частности, HLA-B8, HLA-DRB1\*0301 (DR3), HLA-DRB3\*0101 (DRw52a) и HLA-DRB1\*0401 (DR4). Кроме того, выявлены три общих локуса (REL, IL2 и CARD9) генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию ЯК и ПСХ [18].

Аутоиммунный характер поражения печени при ВЗК подтверждает обнаружение у пациентов с ПСХ ряда аутоантител. У 24-53% больных выявляются антинуклеарные (ANA), у 13-20% — антигладкомышечные (SMA) и у 65-88% — антинуклеарные цитоплазматические (p-ANCA) антитела. Другие аутоантитела, в том числе к кардиолипину, тиреопероксидазе и ревматоидному фактору также могут присутствовать, но показывают неопределенную клиническую значимость. В исследовании Р. Angulo и соавт. (2000) 97% случаев с ПСХ были положительными, по крайней мере, по одному аутоантителу, в то время как 81% — по трем или более. Существует предположение об особой роли бактериальной инфекции в патогенезе ПСХ у пациентов с ВЗК. Повышенная проницаемость кишечного эпителия при ЯК облегчает проникновение эндотоксина и токсических продуктов жизнедеятельности бактерий в воротную вену и далее в печень. Энтеротоксины могут вызывать перихолангит, нарушение экскреции желчи и повреждение желчных протоков.

Клинические проявления ПСХ характеризуются вариабельностью. У большинства пациентов к моменту постановки диагноза симптоматика отсутствует и лишь обнаружение аномальных значений печеночных биохимических показателей позволяет заподозрить эту патологию. Больные предъявляют жалобы на утомляемость, тяжесть в правом подреберье, периодический субфебрилитет, снижение массы тела, желтушность и зуд кожных покровов. Биохимические показатели коррелируют с холестазом и характеризуются заметным повышением в сыворотке крови уровней щелочной фосфатазы и печеночных трансаминаз. Решающее значение в диагностике ПСХ имеет магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), обладающая высокой степенью чувствительности (85-88%) и специфичности (92-97%) и обеспечивающая неинвазивность исследования. Выявление диффузной, мультифокальной стриктуры, вовлекающей средне- и крупнокалиберные внутри- и внепеченочные протоковые системы формирует основу для установления диагноза. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография



И.Э. Кушнир

(ЭРХПГ) превосходит по точности диагностики, но имеет повышенный риск развития связанных с процедурой осложнений [8]. Роль биопсии печени в диагностике ПСХ ограничена, и, вероятно, имеет большую актуальность в диагностике таких состояний, как ПСХ малых протоков и перихолангит, при сочетании ПСХ с аутоиммунным гепатитом, а также у больных с предполагаемым ПСХ и нормальной холангиографией.

У пациентов с ПСХ обычно развиваются осложнения терминальной стадии заболевания печени с портальной гипертензией, такие как варикозное расширение вен пищевода, асцит и печеночная энцефалопатия. Другие осложнения включают стеаторею и дефицит жирорастворимых витаминов, вторичный хронический холестаз, вторичный амилоидоз с отложением амилоидного белка А в тканях вследствие прогрессирующего воспалительного процесса, выраженную билиарную стриктуру, холангиокарциному и колоректальный рак [2]. Факторы риска включают в себя наличие ВЗК, цирроза печени, варикозного кровотечения, выраженной стриктуры желчных протоков, а также употребление алкоголя [21]. Усиление желтухи, потеря массы тела и неприятные ощущения в животе позволяют заподозрить холангиокарциному. Пациенты с ПСХ имеют повышенный риск развития рака желчного пузыря, поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Более высокий риск развития колоректальной дисплазии/рака также был описан у пациентов с ЯК и ПСХ [7], даже после трансплантации печени. Тяжесть и длительность ПСХ не были в значительной степени связаны с риском развития рака толстой кишки [4]. Прогноз заболевания неблагоприятный с выживаемостью 10% в течение двух лет после установления диагноза и частотой рецидивов в пересаженной печени примерно у 20-25% пациентов [33].

Лечение ПСХ на фоне ВЗК по-прежнему представляет собой значительную проблему. Фармакологические средства, используемые для лечения ПСХ (колхицин, D-пеницилламин, кортикостероиды, метотрексат, азатиоприн — АЗА, циклоспорин А, такролимус) никак не влияют на замедление прогрессирования заболевания. Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) способствует нормализации активности печеночных ферментов без существенного улучшения гистологической структуры печени и увеличения выживаемости пациентов без трансплантации печени [30]. Использование УДХК при лечении пациентов с ПСХ имеет некоторое преимущество в плане первичной профилактики рака толстой кишки. Методом выбора для лечения терминальной стадии ПСХ или ПСХ с холангиокарциномой является ортотопическая трансплантация печени (ОТП). Показатели 5- и 10-летней выживаемости после ОТП у пациентов с ПСХ составляют 85 и 70% соответственно [24].

**ПСХ малых протоков** характеризуется лабораторными и гистологическими признаками, аналогичными ПСХ при отсутствии изменений на холангиограмме. Наличие сопутствующего ВЗК является необходимым для диагностики данного состояния. По данным масштабного многоцентрового исследования, 80% пациентов с ПСХ малых протоков имели сопутствующие ВЗК (78% — ЯК и 21% — БК) [3]. БК чаще ассоциируется

Продолжение на стр. 44.



## Поражение печени при воспалительных заболеваниях кишечника

Продолжение. Начало на стр. 43.

с ПСХ малых протоков, чем с ПСХ. Прогрессирование ПСХ малых протоков наблюдалось в 12-23% случаев. ПСХ малых протоков характеризуется более благоприятным долгосрочным прогнозом по сравнению с ПСХ. В литературе не описаны случаи развития холангиокарциномы. Некоторым пациентам может потребоваться ОТП для лечения терминальной стадии заболевания печени, после трансплантации печени ПСХ малых протоков может рецидивировать. У пациентов с ВЗК с холестатическим синдромом и нормальной холангиограммой по данным ЭРХПГ/МРХПГ после исключения других гепатобилиарных расстройств рекомендует-ся проведение биопсии печени.

**Синдром перекреста аутоиммунный гепатит (АИГ)/ПСХ** наиболее часто наблюдается у детей, подростков и лиц молодого возраста, страдающих ВЗК, преимущественно ЯК (35-60%). У 6% больных АИГ выявляют признаки ПСХ, а у 2-8% больных ПСХ имеются признаки АИГ. Для диагностики overlap-синдрома АИГ/ПСХ используют определенный набор критериев, включающий демографические, гистологические и лабораторные маркеры, разработанные Международной группой по изучению АИГ: признаки АИГ по шкале диагностики  $\geq 15$  баллов; выявление ANA или SMA антител в титре  $\geq 1:40$ ; изменения желчных протоков, типичные для ПСХ, выявляемые при ЭРХПГ/МРХПГ; обнаружение ступенчатых некрозов, лимфоцитарных розеток, умеренного или выраженного перипортального или перисептального воспаления [11].

Для лечения overlap-синдрома АИГ/ПСХ рекомендовано ориентироваться на показатели щелочной фосфатазы (ЩФ). При уровне ЩФ  $\leq 2$  норм предпочтение отдается кортикостероидам или комбинации кортикостероидов и АЗА. При уровне ЩФ  $\geq 2$  норм используют кортикостероиды и УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут. Описан положительный эффект в терапии АИГ/ПСХ от использования будесонида в дозе 6-9 мг/сут, циклоспорина, мофетила микофенолат и такролимуса у отдельных пациентов. Эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с ПСХ/АИГ может обуславливать лучший прогноз по сравнению с пациентами с изолированным ПСХ [28].

**IgG4-ассоциированная холангиопатия** — одно из множества IgG4-ассоциированных системных заболеваний билиарной системы с неизвестным иммунопатогенезом — было описано у больных ЯК. Заболевание характеризуется сходной с ПСХ холангиографической картиной и отличается гистологическими признаками. Диагностические критерии IgG4-связанной холангиопатии включают наличие системных поражений органов, повышенные уровни сывороточного IgG4 ( $\geq 135$  мг/дл) и гистопатологические особенности в виде инфильтрации IgG4 плазматическими клетками желчных протоков и других органов [10]. Часто IgG4-ассоциированная холангиопатия сочетается с аутоиммунным панкреатитом. На момент постановки диагноза средний возраст пациентов с IgG4-ассоциированной холангиопатией составляет 50-60 лет, в то время как у пациентов с ПСХ дебют заболевания отмечается в более молодом возрасте (30-40 лет). Первым симптомом данной патологии может быть интенсивная желтуха, в то время как для ПСХ она не характерна и наблюдается на поздней стадии заболевания [31]. Препаратами первой линии терапии IgG4-ассоциированной холангиопатии являются стероиды. Они приводят к разрешению желтухи, улучшают лабораторные показатели печени, а также обеспечивают снижение уровня сывороточного IgG4 и реверсирование стриктур на холангиограммах. АЗА следует рассматривать в качестве альтернативного лечения в случаях проксимального и внутрипеченочного стеноза, а также при рецидиве симптоматики во время и/или после терапии кортикостероидами [31].

**Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)** при ВЗК встречается крайне редко. В зарубежной литературе описано около двух десятков клинических случаев, при которых течение ПБЦ осложнялось ЯК [34, 39]. Клиническая картина ПБЦ при ЯК не отличается от классической. Пациентов беспокоит кожный зуд, абдоминальная боль и общая слабость, сопровождающиеся биохимическими признаками холестатического синдрома (повышение уровня ЩФ, гамма-глутамил-трансферазы — ГГТ, общего билирубина), положительными аутоиммунными маркерами (повышенный титр антимитохондриальных антител). В отличие от классического ПБЦ, которым преимущественно страдают женщины, ВЗК чаще развивается у мужчин молодого возраста на более ранних стадиях ПБЦ. Течение ЯК, как правило, легкое, ограничивающееся левосторонним поражением толстой кишки. В 13 случаях ПБЦ развился на фоне ранее диагностированного ЯК. По данным авторов, распространенность ПБЦ у больных ЯК была почти в 30 раз выше, чем в общей популяции. У пациента с ЯК на фоне ПБЦ выявлены генетические маркеры (HLA-DRB1\*1502 и HLA-DRB1\*0802), характерные для обоих заболеваний, что предположительно может свидетельствовать о генетической детерминированной восприимчивости к данным заболеваниям. Препаратом выбора для лечения ПБЦ в сочетании с ЯК является комбинация УДХК в суточной дозе 13-15 мг/кг и будесонида 9 мг/сут.

**Холелитиаз** является достаточно распространенным осложнением ВЗК. По данным F. Parente и соавт. (2007), наличие БК повышает риск образования желчных конкрементов в 2 раза по сравнению с общей популяцией больных без ВЗК, в то время как наличие ЯК не связано с повышенным риском камнеобразования [26]. Заболеваемость холелитиазом у пациентов с БК составляет 13-34% [16]. К предикторам развития данного осложнения у больных БК относятся локализация воспалительного процесса (иелит), наличие хирургических вмешательств в анамнезе, степень резекции подвздошной кишки. Существенное значение имеют возраст пациента (не наблюдается у детей), частота клинических рецидивов, продолжительность пребывания в стационаре, а также использование полного парентерального питания. Патфизиология холелитиаза при БК окончательно не изучена. Как показали исследования, у пациентов с БК наблюдается снижение билиарной моторики, которое может привести к развитию желчнокаменной болезни [21]. Повышенное насыщение желчи холестерином, ускорение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и нарушение резорбции желчи из пораженной подвздошной кишки повышает риск развития холелитиаза у пациентов с БК.

**Амилоидоз печени** является редким осложнением ВЗК. Его частота при БК составляет 0,9%, при ЯК — 0,07% [38]. Наличие хронического активного аутоиммунного воспалительного процесса в кишечнике способствует отложению амилоида в стенке сосудов и синусоидов практически любого органа, в том числе и печени. Клинически вторичный амилоидоз печени может проявляться в виде бессимптомной гепатомегалии, чаще встречается у мужчин с толстокишечной локализацией БК и ЯК. Лечение основано на контроле активности воспалительного процесса в кишечнике, что приводит к уменьшению высвобождения белка острой фазы — сывороточного амилоида А. В качестве дополнительной терапии амилоидоза рекомендовано назначение колхицина 1,2-1,8 мг/сут.

**Гранулематозный гепатит** относится к редким осложнениям БК и встречается менее чем у 1% пациентов [23]. Характеризуется увеличением сывороточных маркеров холестаза, в частности, ЩФ и ГГТ. Гранулематозный гепатит развивается у пациентов, принимающих сульфасалазин. Другими причинами развития гранулематозного гепатита являются злокачественные

новообразования или инфекции. Данное осложнение диагностируется по данным биопсии печени, при которой обнаруживаются специфические гранулемы. Для лечения гранулематозного гепатита используются кортикостероиды и иммунодепрессанты.

Сосудистые осложнения ВЗК включают **тромбоз воротной и печеночных вен (синдром Бадда — Киари)**. Развитию тромбозмобилических осложнений пациенты с ВЗК подвержены значительно чаще, чем популяция в целом. Тромбоз воротной вены и мезентериальный тромбоз, согласно исследованиям клиники Мейо, встречается у 1,3% пациентов с ВЗК, при этом смертность от этого осложнения достигает 50%. Более высокая частота портального тромбоза наблюдается в раннем послеоперационном периоде у молодых женщин. Причины развития тромбоза портальных вен разнообразны. Повышенное количество тромбоцитов, фибриногена, V и VIII факторов свертывающей системы крови, наряду со снижением уровней антитромбина III у пациентов с ВЗК являются факторами риска тромбообразования. К дополнительным прокоагулянтным факторам риска относится хроническое воспаление, иммобилизация, протяженность поражения толстой кишки, оперативные вмешательства на брюшной полости, постановка центральных катетеров, прием кортикостероидов и курение [32]. Тромбоз печеночных вен чаще осложняет течение ЯК. В условиях острого воспалительного процесса риск развития синдрома Бадда — Киари возрастает в 8 раз. В периоперационном периоде также существует значительный риск развития тромбозмобилии. Основу консервативной терапии тромбозмобилических осложнений ВЗК, даже в условиях желудочно-кишечных кровотечений, составляют антикоагулянты, такие как низкомолекулярные гепарины и варфарин [21]. Длительность назначения антикоагулянтов в течение полугода позволяет получить адекватный терапевтический эффект.

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)** у пациентов, страдающих ВЗК, формируется значительно реже, чем в целом у жителей США (8,3% против 33,6%) [22]. При проведении ультразвукографического исследования больных ВЗК и анализа биоптатов печени стеатоз отмечается достаточно часто (35-50%). Как правило, у пациентов с НАЖБП отсутствуют жалобы со стороны печени, но в то же время степень жировой инфильтрации связана с тяжестью колита, в частности ЯК. Причинами развития НАЖБП при ВЗК является недостаточное питание, гипопропротеинемия, а также прием кортикостероидов, которые в первую очередь ответственны за формирование стеатоза печени. Среди метаболических факторов риска развития НАЖБП у пациентов с ВЗК выделены артериальная гипертензия (OR=3,5), ожирение (OR=2,1), хирургические операции на тонкой кишке (OR=3,7), а также терапия стероидами (OR=3,7) [33]. НАЖБП реже встречается у пациентов, которые получали биологическую терапию антагонистами фактора некроза опухоли (анти-ФНО). Современная терапия нацелена на лечение заболевания кишечника и улучшение общего состояния питания пациента.

**Вирусный гепатит В.** Пациенты с ВЗК, получающие иммуносупрессивную терапию тиопуринами и анти-ФНО, подвержены высокому риску реактивации вирусной инфекции гепатита В. Данные исследований свидетельствуют о том, что прием АЗА в сочетании с кортикостероидами, а также инфликсимаб приводят к репликации вируса гепатита В [25]. По отношению к адалимумабу и цертолизумабу случаев реактивации вирусной инфекции гепатита В зарегистрировано не было, в то же время следует ожидать их появления по мере продолжающегося более широкого использования этих новых препаратов.

Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК (2009) рекомендована профилактика реактивации вирусной инфекции гепатита В у больных ЯК и БК, получающих иммуносупрессивную терапию. До начала иммуносупрессии необходимо скрининговое исследование пациентов на наличие маркеров вируса гепатита В (HBsAg, анти-HBc и анти-HBs). В дальнейшем тактика ведения пациентов следующая [5,21]:

- HBV-серологически-негативные пациенты должны быть вакцинированы;



• пациентам с положительным HBsAg и HBV-ДНК >2000 МЕ/мл рекомендовано проведение терапии тенофовиrom или энтекавиrom как больным с хроническим вирусным гепатитом В;

• HBsAg-позитивные пациенты и HBV-ДНК <2000 МЕ/мл или не определяемым уровнем, а также пациенты с HBsAg-отрицательные и HBV-ДНК-положительные должны пройти курс лечения тенофовиrom или энтекавиrom в течение 6-12 мес после окончания иммуносупрессивной терапии. При этом необходим мониторинг уровня аланинаминотрансферазы и титра HBV-ДНК каждые три месяца во время лечения;

• HBsAg-негативных и анти-HBc-положительных пациентов с наличием или отсутствием анти-HBs следует тщательно контролировать каждые 1-3 мес, измеряя уровень аланинаминотрансферазы и титр HBV-ДНК в течение 6-12 мес после окончания терапии. Для пациентов с увеличением вирусной нагрузки следует немедленно начать противовирусную терапию энтекавиrom или тенофовиrom.

**Вирусный гепатит С.** Данные о влиянии иммуносупрессивной терапии ВЗК на гепатит С носят противоречивый характер. Однако результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что противовирусная терапия гепатита С не оказывает влияния на естественное течение ВЗК, а иммуносупрессивная терапия ЯК и БК не способствует реактивации вирусной инфекции гепатита С [29]. В настоящее время отсутствуют возможности как первичной, так и вторичной профилактики вирусного гепатита С, но в ближайшем будущем использование безинтерфероновых схем терапии с применением комбинации ингибиторов вирусной протеазы NS3/4A (асунапревир), NS5B-полимеразы (софосбувир) и белка NS5A (даклатасвир) может быть перспективным в лечении гепатита С при ВЗК [17].

**Лекарственно-индуцированные поражения печени** часто развиваются вследствие применения всех групп препаратов, используемых для лечения ВЗК. Производные аминосалициловой кислоты — сульфасалазин и месалазин — относятся к препаратам высокой степени безопасности и редко приводят к серьезным неблагоприятным последствиям, таким как аплазия костного мозга, острый панкреатит, нефропатия или гепатотоксичность. Сульфасалазин был первым препаратом, который применялся в лечении ВЗК и представлял собой 5-аминосалициловую кислоту, соединенную с сульфапиридином. Именно наличие сульфапиридинового компонента обуславливало развитие побочных эффектов в виде повышения аминотрансфераз печени, гипербилирубинемии, гепатомегалии, лимфаденопатии и повышения температуры тела. В клинических испытаниях нарушения функции печени по результатам биохимических тестов наблюдались у 2% пациентов с ЯК, получавших месалазин [15]. Комитет Соединенного Королевства по безопасности лекарственных средств отметил, что в период 1991-1998 гг. заболеваемость токсическим гепатитом составила 3,2 и 6 случаев на миллион рецептов, выписанных на месалазин и сульфасалазин соответственно, причем наличие ревматоидного артрита было более значимым фактором риска, чем ВЗК. Аминосалилаты способны развивать гепатотоксичность в любое время от начала терапии — от 6 дней до 1 года как с острым, так и с хроническим течением [20].

Тиопурины (АЗА и 6-меркаптопурин) являются иммуномодуляторами, используемыми в лечении ВЗК. Механизм их действия основан на преобразовании в активный метаболит 6-тиогуанин. Гепатотоксичность этой группы препаратов обусловлена эффектом другого метаболита — 6-метилмеркаптопурина (6-MMP) и возникает вследствие его внутриклеточного накопления из-за снижения активности фермента тиопурин-S-метил-трансферазы (ТПМТ). Эффективность тиопуринов ограничена ввиду необходимости прерывания лечения из-за непереносимости у 15% больных ВЗК. Наиболее распространенными дозозависимыми побочными эффектами являются аллергические реакции (лихорадка, кожная сыпь, миалгия и артралгия) и острый панкреатит. Дозозависимые нежелательные реакции наблюдаются у 2-5% больных в виде лейкопении, тромбоцитопении, анемии, мегалобластного эритропоэза, макроцитоза, а также симптоматики со стороны

пищеварительной системы (тошноты, снижения аппетита, рвоты, диареи, боли в животе). АЗА и меркаптопурин способны повредить эндотелий сосудов, особенно синусоиды и терминальные вены, что способствует развитию венооблитерирующих заболеваний, регенеративной гиперплазии лимфатических узлов и пелиозу печени. Эти осложнения могут быть обнаружены в промежутке от 3 мес до 3 лет от начала лечения [15].

Перед назначением иммуносупрессоров из группы тиопуринов необходимо определить уровень ТПМТ и регулярно проводить биохимические анализы крови для определения функции печени, особенно в течение первых месяцев лечения, для выявления миелотоксичности и/или гепатотоксичности. Клинические незначимые отклонения биохимических параметров печени и гемограммы позволяют продолжить лечение АЗА в более низкой дозе. Тем не менее сохраняющаяся желтуха или отсутствие положительной динамики биохимических показателей, несмотря на снижение дозы, требуют немедленного прекращения лечения.

Побочные эффекты использования метотрексата в виде миелосупрессии и лекарственного гепатита носят дозозависимый характер. Выделен ряд факторов риска гепатотоксичности, включающих употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, исходное повышение цитолитических ферментов печени, к которым также относится применение метотрексата, особенно — в аккумулированной дозе более 15 г [6]. Пациентам, принимающим метотрексат, необходимо регулярное проведение биохимических анализов для оценки основных функций печени [27]. В случае постоянного повышения уровня трансаминаз, особенно если они не уменьшаются после снижения дозы препарата, а также пациентам с высокими накопленными дозами наряду с другими факторами риска рекомендуется проведение биопсии печени либо эластографии с целью диагностики фиброза печени. В случаях фиброза или цирроза печени лечение должно быть прекращено. С целью снижения количества побочных эффектов, связанных с приемом метотрексата и профилактики фиброза и цирроза печени, которые могут развиваться в результате прогрессирования лекарственного гепатита, рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг 1 р/нед на следующий день после приема метотрексата.

Препараты биологической терапии инфликсимаб и адалимумаб являются анти-ФНО, который играет роль в регенерации гепатоцитов, отсюда и возможная связь с развитием гепатотоксичности. Основными побочными эффектами этих препаратов являются лимфопролиферативные заболевания, реактивация вирусной инфекции гепатита В, оппортунистические инфекции, неврологические осложнения. Часто наблюдается аутоиммунный характер поражения печени как по серологическим, так и по гистологическим маркерам, патогенез развития которого остается не вполне понятным, но, вероятно, зависит от характеристик лекарственных средств и генетической детерминированности пациентов [12]. В большинстве случаев холестатический и гепатоцеллюлярный варианты токсического лекарственного гепатита наблюдались на фоне приема инфликсимаба, в то время как спектр побочных эффектов у пациентов, принимавших адалимумаб, был сопоставим с плацебо. Отмена инфликсимаба приводила к улучшению лабораторных параметров печеночных проб [13].

**Т-клеточная лимфома с гепатоспленомегалией** развивается преимущественно у молодых мужчин с БК, получающих комбинированную терапию АЗА с анти-ФНО. Клинические проявления заболевания характеризуются появлением лихорадки, гепатоспленомегалией, повышением показателей функциональных печеночных проб и панцитопенией. Эффективная терапия до настоящего времени не разработана [21].

Таким образом, внекишечные поражения печени и желчевыводящей системы при ВЗК требуют повышенного внимания специалистов-гастроэнтерологов, терапевтов и хирургов. Своевременная диагностика осложнений со стороны гепатобилиарной системы, их адекватное лечение, безусловно, помогут улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ЯК и БК.

## Литература

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт). Наказ МОЗ України № 90 від 11.02.2016 р. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
2. Bambha K., Kim W.R., Talwalkar J. et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1364-1369.
3. Björnsson E., Olsson R., Bergquist A., Lindgren S., Braden B., Chapman R.W., Boberg K.M., Angulo P. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008; 134: 975-980.
4. Broomé U., Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis*. 2006; 26: 31-41.
5. Buti M., García-Samaniego J., Prieto M. et al. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35: 512-528.
6. Chande N., Abdelgadir I., Gregor J. The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45: 599-601.
7. Chaparro M., Trapero-Marugán M., Guisjarro M., López C., Moreno-Otero R., Gisbert J.P. Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case report and a short review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: e61-e65.
8. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M., Boberg K.M., Shneider B., Gores G.J. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010; 51: 660-678.
9. Chevaux J.B., Bigard M.A., Bensenane M. et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009; 33: 1082-1093.
10. Culver E.L., Chapman R.W. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms — IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 1273-1291.
11. Czaja A.J. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58: 326-343.
12. French J.B., Bonacini M., Ghabril M., Foureau D., Bonkovsky H.L. Hepatotoxicity Associated with the Use of Anti-TNF- $\alpha$  Agents. *Drug Saf*. 2016; Mar; 39 (3): 199-208.
13. Ghabril M., Bonkovsky H.L., Kum C. et al. Liver injury from tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 558-564.e3.
14. Gisbert J.P., González-Lama Y., Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1518-1527.
15. Gisbert J.P., Luna M., González-Lama Y., Pousa I.D., Velasco M., Moreno-Otero R., Maté J. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 1106-1114.
16. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; Jul; 40 (1): 3-15. Epub 2014, May 11.
17. Horn T.L., Reynolds J., de Villiers W., Peña L.R. Hepatitis C virus and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009 (25).
18. Janse M., Lamberts L.E., Franke L., Raychaudhuri S., Ellinghaus E., Muri Boberg K., Melum E., Folseraas T., Schrupf E., Bergquist A. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL and CARD9. *Hepatology*. 2011; 53: 1977-1985.
19. Joo M., Abreu-e-Lima P., Farraye F., Smith T., Swaroop P., Gardner L., Lauwers G.Y., Odze R.D. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 854-862.
20. Loftus E.V., Kane S.V., Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 179-189.
21. Rojas-Feria M., Castro M., Suárez E. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013; Nov 14; 19 (42): 7327-7340.
22. McGowan C.E., Jones P., Long M.D., Barritt A.S. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease—a case series and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 49-54.
23. Navaneethan U., Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1598-1619.
24. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Lashner B.A., Shen B., Kiran R.P. The Impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; Epub ahead of print.
25. Ojio K., Naganuma M., Ebinuma H., Kunitomo H., Tada S., Ogata H., Iwao Y., Saito H., Hibi T. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 397-401.
26. Parente F., Pastore L., Bargiggia S., Cucino C., Greco S., Molteni M., Ardizzone S., Porro G.B., Sampietro G.M., Giorgi R. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*. 2007; 45: 1267-1274.
27. Saibeni S., Bollani S., Losco A., Michielan A., Sostegni R., Devani M., Lupinacci G., Pirola L., Cucino C., Meucci G. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2012; 44: 123-127.
28. Santos O.M., Muñoz Ortiz E., Pérez C., Restrepo J.C. [Autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in adults: report of three cases]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35: 254-258.
29. Scherzer T.M., Staufer K., Novacek G., Steindl-Munda P., Schumacher S., Hofer H., Ferenci P., Vogelsang H. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 742-748.
30. Shi J., Li Z., Zeng X., Lin Y., Xie W.F. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*. 2009; 39: 865-873.
31. Silveira M.G. IgG4-associated cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2013; 17: 255-268.
32. Sinagra E., Aragona E., Romano C., Maisano S., Orlando A., Virdone R., Tesé L., Modesto I., Criscuolo V., Cottone M. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: report on three cases and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 916428.
33. Sourianarayanan A., Garg G., Smith T.H., Butt M.I., McCullough A.J., Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: e279-e285.
34. Tada F., Abe M., Nunoi H. et al. Ulcerative colitis complicated with primary biliary cirrhosis // *Intern med* 2011; 50 (20): 2323-7. Epub 2011; Oct 15.
35. Titos Arcos J.C., Hallal H., Robles M., Andrade R.J. Recurrent hepatotoxicity associated with etanercept and adalimumab but not with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104: 282-284.
36. Uko V., Thangada S., Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 642923.
37. Venkatesh P.G., Navaneethan U., Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2011; 12: 245-256.
38. Wester A.L., Vatn M.H., Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7: 295-300.
39. Xiao W.B., Liu Y.L. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2003; Apr 9 (4): 878-80.



**МАКЛЕОДС –**  
фармацевтична компанія  
№ 1 у світі  
за кількістю Прекваліфікацій ВООЗ\*

На сьогодні МАКЛЕОДС  
представлена у 80-ти  
країнах світу  
та випускає більше 700 видів  
різних препаратів  
і активних субстанцій



# РАБІМАК

Рабепразол таблетки 10 і 20 мг

*Швидкий, тривалий  
та безпечний  
контроль кислотності  
за доступною ціною!*



\* Прекваліфікація ВООЗ - оцінка якості готових лікарських форм і активних субстанцій на основі інформації, наданої виробником, та інспекцією ВООЗ заводів компанії-виробника. Препарати, які пройшли прекваліфікацію ВООЗ, допускаються до закупівлі фондами та благодійними організаціями.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників. Рабімак. Р.П. МОЗ України UA/3161/01/01 Наказ № 626 від 25.09.2015

Склад: діюча речовина: rabeprazole; 1 таблетка містить рабепразолу натрію 10 мг або 20 мг; допоміжні речовини: таблетки по 10 мг: маніт (Е 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію оксид важкий, повідон, натрію гідроксид, тальк, магнію стеарат, етилцелюлоза, заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), метакрилатного сополімеру дисперсія, триетилцитрат; таблетки по 20 мг: маніт (Е 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію оксид важкий, повідон, натрію гідроксид, тальк, магнію стеарат, етилцелюлоза, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), метакрилатного сополімеру дисперсія, триетилцитрат. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С04. Фармакологічні властивості. Механізм дії. Рабепразол натрію належить до класу антисекреторних сполук, замінених бензimidазолів, не має антихолінергічних властивостей і не є антагоністом гістамінових H2-рецепторів, але пригнічує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного пригнічення ферменту H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка (кислотний, або протонний насос). Ефект є дозозалежним та призводить до інгібування як базального, так і стимульованого виділення кислоти, незалежно від подразника. Показання. Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки; активна доброякісна виразка шлунка; ерозивна або виразкова гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ); довготривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (підтримувальна терапія ГЕРХ), симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби від помірного до дуже важкого ступеня (симптоматичне лікування ГЕРХ); синдром Золлінгера-Еллісона; у комбінації з відповідними антибактеріальними терапевтичними схемами для ерадикації *Helicobacter pylori* (H. pylori) у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. Протипоказання. Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до рабепразолу натрію, замінених бензimidазолів або будь-якого іншого інгредієнта препарату. Період вагітності або годування груддю. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були головний біль, діарея, абдомінальний біль, астения, метеоризм, висипання та сухість у роті. Побічні ефекти, що спостерігалися, були здебільшого незначними, помірними і швидко минали. Інфекції, анемія, еозинофілія, еритроцитопенія, лімфопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гіперчутливість, анорексія, гіпомagneмія, гіпонатріємія, безсоння, знервованість, депресія, сплутаність свідомості, головний біль, запаморочення, сонливість, слабкість у кінцівках, оніміння кінцівок, гіпестезія, зниження сили стиснення кисті, порушення мовлення, дезорієнтація, делірій, кома, розлади зору, збільшення внутрішньоочного тиску, периферичні набряки, артеріальна гіпертензія, пальпітації, кашель, фарингіт, риніт, бронхіт, синусит, діарея, блювання, нудота, біль у животі, запор, метеоризм, відчуття переповнення та важкості у шлунку, кандидоз, диспепсія, збільшення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), ЛДГ, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, збільшення маси тіла, протеїнурія, збільшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, азоту сечовини, підвищення рівня ТСГ, КФК, сечової кислоти, глюкози сечі, гіперамонієм

Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування.

**MACLEODS**

Представництво в Україні: ТОВ «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Україна, м. Київ, вул. Здобунівська, 7д  
Тел./факс: (044) 574-42-94; e-mail: macleods@nbi.com.ua



# Рабепразол: когда скорость имеет значение

**Несмотря на без преувеличения революционные успехи, достигнутые в последние два десятилетия в понимании этиопатогенеза кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), они продолжают оставаться одной из ключевых проблем современной гастроэнтерологии, и грамотное ведение пациентов с данной патологией – по-прежнему не простая задача. Наиболее распространенными в популяции КЗЗ являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронический панкреатит. В настоящее время бесспорные лидирующие позиции в лечении КЗЗ занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП) как наиболее мощные и безопасные антисекреторные препараты.**

Все ИПП имеют принципиально аналогичный механизм действия (блокада  $H^+/K^+-ATP$ азы), обеспечивающий сходство их клинических эффектов, однако при этом каждый ИПП имеет особенности фармакокинетики, определяющие их индивидуальные свойства. В частности, ИПП отличаются друг от друга по таким характеристикам, как скорость наступления и продолжительность антисекреторного эффекта, pH-селективность, особенности метаболизма, межлекарственные взаимодействия и др. В некоторых клинических ситуациях эти внутриклассовые различия могут иметь весьма существенное практическое значение (Д.С. Бордин, 2011).

Как известно, наступление эффекта от применения ИПП зависит от скорости превращения пролекарства в активную форму. Наиболее быстрый кислотосупрессивный эффект обеспечивает рабепразол, который переходит в активную форму намного быстрее, чем другие ИПП, и активнее накапливается в канальцах в концентрации, достаточной для ингибирования большинства протонных помп (Л.В. Прохорова, 2007; М.Ф. Осипенко и соавт., 2014). Биодоступность рабепразола в первые сутки приема выше по сравнению с другими ИПП (К.М. Fock et al., 2008). Кроме того, рабепразол способен активироваться в широком диапазоне pH (в том числе при высоких значениях pH, в умеренно кислой среде), с чем также связывается его быстрый антисекреторный эффект (М.Ю. Надинская, 2004). После приема рабепразола внутрь в дозе 20 мг антисекреторный эффект наступает в течение 1 ч и достигает максимума через 2–4 ч. Столь быстрое наступление эффекта, безусловно, является важнейшим клиническим преимуществом рабепразола, выгодно отличающим его от других представителей данного класса лекарственных средств.

Во-первых, благодаря быстрому кислотосупрессивному эффекту достигается полноценное купирование симптоматики КЗЗ уже в первые сутки терапии у большей части пациентов. Так, Р. Miner и соавт. (2002) показали, что рабепразол в дозе 10 и 20 мг быстро и эффективно облегчает изжогу у пациентов с не эрозивной ГЭРБ средней степени тяжести, при этом значимое улучшение состояния наблюдается уже в первый день приема. Кроме того, на фоне приема рабепразола купируется и большинство других симптомов, ассоциированных с ГЭРБ (тошнота, отрыжка, регургитация, ощущение быстрого насыщения). Аналогичные результаты были получены J.L. Barnett и M. Robinson (2001). В метаанализе 57 исследований, в котором для сравнительной оценки за единицу потенциальной кислотосупрессии принимали эффект от применения родоначальника класса ИПП омепразола, было показано, что, по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом и эзомепразолом, наибольшим кислотосупрессивным потенциалом обладает рабепразол (J. Kirchheiner et al., 2009).

Во-вторых, скорость наступления антисекреторного эффекта оказывает непосредственное влияние на приверженность пациента к терапии, а значит – и на ее итоговую эффективность. Как показали результаты исследования с участием больных с разными формами ГЭРБ, самая низкая приверженность к лечению отмечается у пациентов с неэрозивной ГЭРБ (E.M. van Soest, P.D. Siersema, J.P. Dieleman et al., 2006). Именно для таких пациентов очень важно, чтобы препарат купировал симптомы уже в первый день приема, поскольку чем эффективнее и быстрее удастся облегчить симптомы заболевания, тем выше приверженность к лечению. Поэтому в тех клинических ситуациях, когда для врача и пациента особенно важно быстрое достижение антисекреторного эффекта, именно рабепразол – препарат выбора.

Следует отметить, что низкая приверженность к терапии является одной из основных причин рефрактерного течения ГЭРБ, под которым подразумевается неполный ответ на терапию ИПП или же его отсутствие. Другими причинами рефрактерного течения ГЭРБ являются избыточная масса тела и ожирение, наличие эпизодов ночных рефлюксов (так называемые ночные кислотные прорывы), слабощелочные и слабощелочные рефлюксы, генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (А.С. Труханов, 2015). У пациентов с наличием данных факторов также можно рекомендовать назначение рабепразола, поскольку, как свидетельствуют данные клинических исследований, он эффективнее многих других ИПП снижает интрагастральный pH не только днем, но и ночью (в том числе – у пациентов с ожирением) и его эффективность не зависит от наличия у пациентов быстрого или медленного типа метаболизма изофермента CYP2C19. Так, в ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования по изучению эффекта однократных доз рабепразола 20 мг и пантопразола 40 мг (Р. Miner, B. Delemos, J. Xiang et al., 2010) было показано, что у пациентов с ГЭРБ и ночной изжогой в анамнезе рабепразол достоверно

более длительно поддерживает интрагастральный  $pH > 4$  как в течение дня (51% времени в сравнении с 42,2%;  $p < 0,001$ ), так и ночью (32% в сравнении с 16,9%;  $p < 0,001$ ). Было установлено, что однократная доза рабепразола 10 мг обеспечивает достоверно ( $p < 0,01$ ) более выраженное повышение pH кислого рефлюктата у пациентов с пептической язвой, чем омепразол в дозе 20 мг и пантопразол в дозе 40 мг (J.Y. Luo et al., 2003).

## Выбор ИПП и эффективность эрадикационной терапии

В настоящее время ИПП являются неотъемлемым компонентом эрадикации *H. pylori* и используются во всех схемах антихеликобактерной терапии (тройной или квадро). Это обусловлено тем, что в условиях пониженной кислотности желудочного сока, которая достигается путем применения ИПП, усиливается активность антибактериальных препаратов и ухудшаются условия среды для жизнедеятельности *H. pylori*. Кроме того, установлено, что ИПП обладают и собственной антихеликобактерной активностью.

В то же время в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о существенном снижении эффективности стандартных схем тройной антихеликобактерной терапии, которое в первую очередь обусловлено увеличением антибиотикорезистентности *H. pylori*. Во многих странах мира эффективность стандартной тройной схемы эрадикации (ИПП + амоксициллин + кларитромицин), наиболее широко используемой в качестве терапии первой линии, снизилась до неприемлемого уровня  $< 80\%$  (J. Neo, S.W. Jeon, 2014). Среди рассматриваемых в настоящее время потенциальных путей повышения эффективности антихеликобактерной терапии особый интерес вызывает вопрос о том, какое влияние на этот показатель может оказать выбор того или иного ИПП, включаемого в состав схемы эрадикации. Различия, которые отмечаются в эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании тех или иных ИПП, могут быть обусловлены особенностями их метаболизма, которые, в свою очередь сказываются на степени выраженности кислотосупрессии и связанной с ней активности антибактериальных средств. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется преимущественно ферментом CYP2C19 суперсемейства цитохрома P450. Известно 17 изоформ данного фермента, определяющих быстрый, промежуточный и замедленный метаболизм препаратов (A. Dadabhai, F.K. Friedenberg, 2009). Поскольку скорость метаболизма ИПП у быстрых и промежуточных метаболизаторов выше, это приводит к ослаблению их клинической эффективности (менее значимому снижению желудочной секреции) и ухудшает результаты эрадикационной терапии в целом (С.М. Ткач и соавт., 2006; T. Furuta et al., 2007). Так, показано, что у быстрых метаболизаторов отмечается достоверно меньшая частота успешной эрадикации *H. pylori* при использовании таких ИПП, как омепразол и лансопразол; при этом при применении у них рабепразола эффективность антихеликобактерной терапии не снижалась. Аналогичные данные были получены и в отношении частоты заживления повреждений слизистой оболочки пищевода при эзофагите, которая у быстрых метаболизаторов была ниже при применении лансопразола, но не рабепразола (К.М. Fock et al., 2008). Очевидно, что это может быть объяснено иным, преимущественно неферментным путем метаболизма рабепразола (В.Т. Ивашкин, 2013). Поскольку в повседневной клинической практике гастроэнтеролог не располагает диагностическими возможностями для определения типа метаболизма ИПП, характерного для конкретного пациента, реальным вариантом решения проблемы потенциального снижения эффективности антихеликобактерной терапии может быть назначение в составе схем эрадикации ИПП, метаболизируемых вне CYP2C19 – в частности, рабепразола. В этом контексте примечательно, что в утвержденной Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США Инструкция по медицинскому применению оригинального препарата рабепразола Aciphex (таблетки с замедленным высвобождением действующего вещества) эрадикация *H. pylori* с целью снижения риска рецидива язвы двенадцатиперстной кишки выделена в качестве отдельного показания, в то время как в Инструкции по медицинскому применению оригинального препарата пантопразола Protonix (таблетки с замедленным высвобождением действующего вещества) – нет.

Повышение эффективности эрадикации *H. pylori* на фоне применения рабепразола убедительно подтверждается данными метаанализа 35 исследований с участием 5998 пациентов с хеликобактерной инфекцией (A.G. McNicholl et al., 2012). Его результаты продемонстрировали статистически достоверное преимущество рабепразола в сравнении с ИПП первого поколения (омепразолом, лансопразолом и пантопразолом) в плане эффективности эрадикации *H. pylori*:

80,5% в сравнении с 76,2%; ОР=1,21 (1,02–1,42). Проведенный в специально выделенной подгруппе быстрых метаболизаторов субанализ также подтвердил более высокие показатели эффективности эрадикации при применении ИПП нового поколения, в частности рабепразола, чем при использовании ИПП первого поколения: ОР=1,37 (1,02–1,84).

В систематическом обзоре 20 клинических исследований, посвященном оценке влияния генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность тройной схемы эрадикации *H. pylori* на основе ИПП, также были продемонстрированы аналогичные различия между рабепразолом и такими ИПП первого поколения, как омепразол и лансопразол (F. Zhao, J. Wang, Y. Yang et al., 2008). При применении тройной терапии на основе омепразола и лансопразола отмечались статистически достоверно более низкие показатели эффективности эрадикации у пациентов, являющихся гомозиготными быстрыми метаболизаторами, чем у медленных метаболизаторов и гетерозиготных быстрых метаболизаторов. Эффективность схемы эрадикации на основе рабепразола, напротив, не зависела от генетического полиморфизма CYP2C19 и являлась стабильной у пациентов со всеми указанными типами метаболизма.

Крайне интересные данные были получены и при исследовании того влияния, которое оказывает рабепразол на штаммы *H. pylori*, обладающие множественной антибиотикорезистентностью. Среди 5 ИПП, используемых в схемах антихеликобактерной терапии, именно рабепразол наиболее эффективно и статистически значимо снижал минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) различных антибиотиков, используемых с целью эрадикации мультирезистентных штаммов *H. pylori* (Z. Zhang, Z.Q. Liu, P.Y. Zheng et al., 2010). Ранее было также показано, что рабепразол обладает прямым антихеликобактерным эффектом, который реализуется в том числе и за счет подавления подвижности *H. pylori* – одного из факторов вирулентности, необходимого этой бактерии для колонизации слизистой оболочки желудка. Концентрации препарата, требующиеся для подавления активности *H. pylori* на 50%, составляют 0,25, 16, 16 и более 64 мг/мл для тиюэфирного производного рабепразола, самого рабепразола, лансопразола и омепразола соответственно. Таким образом, в сравнении с изученными в данном исследовании ИПП первого поколения именно рабепразол оказывает наиболее выраженное угнетающее действие на подвижность *H. pylori* (N. Tsutsui et al., 2000).

## Эффективность рабепразола в лечении панкреатита

Как известно, на фоне гиперацидного хронического гастрита нередко развивается хронический панкреатит, что особенно характерно для пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Поскольку одной из основных терапевтических задач при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита является купирование абдоминального болевого синдрома и создание функционального покоя поджелудочной железы посредством подавления ее экзокринной функции, назначение столь мощных антисекреторных препаратов, как ИПП, представляется патогенетически обоснованным. ИПП опосредованно подавляют панкреатическую секрецию, ингибируя синтез соляной кислоты, что приводит к уменьшению синтеза секретина и холецистокинина. ИПП при хроническом панкреатите способствуют купированию болевого синдрома за счет подавления секреции и снижения интрапанкреатического давления. Показано, что при включении рабепразола в комплексное лечение пациентов с хроническим панкреатитом отмечается быстрое (уже в первые часы и дни терапии) снижение кислотности желудочного и дуоденального содержимого, быстрое уменьшение интенсивности абдоминального болевого синдрома, а также уменьшение размера поджелудочной железы и диаметра главного панкреатического протока по данным МРТ (О.А. Саблин и соавт., 2002).

Таким образом, рабепразол характеризуется быстрым и предсказуемым антисекреторным эффектом, не зависящим от индивидуальных особенностей печеночного метаболизма в связи с преобладанием неферментного пути. Учитывая тот факт, что пациенты с КЗЗ, как правило, нуждаются в достаточно продолжительной поддерживающей терапии ИПП (иногда она может длиться годами), вполне оправданным решением представляется выбор качественного генерика рабепразола, доступного по стоимости большинству пациентов. Именно таким препаратом является эффективный и высококачественный генерик рабепразола Рабимак, который недавно был выведен на фармацевтический рынок Украины компанией Macleods Pharmaceuticals Ltd. Надеемся, что гастроэнтерологи по достоинству оценят эту новинку, и Рабимак займет достойное место в ряду современных генерических ИПП.

Подготовила **Елена Терещенко**





Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии;  
А.И. Чернобай, Харьковская медицинская академия последипломного образования

# Современное представление о синдроме избыточного бактериального роста

Флора должна оказывать влияние на самые разнообразные процессы, совершающиеся в организме, то благоприятствуя, то препятствуя наступлению болезни.

И.И. Мечников



Т.Д. Звягинцева

Микробиота человека имеет выраженный индивидуальный характер и различается как на видовом, так и на штаммовом уровне. Состав микрофлоры каждого биотопа пищеварительного тракта является постоянным, что связано со способностью микроорганизмов фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки (СО). В СО тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии только аэробных бактерий, в то время как в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов.

Микробный пейзаж значительно различается в проксимальных и дистальных отделах тонкой кишки. В физиологических условиях в верхних отделах тонкой кишки обитает примерно  $10^2$ - $10^4$  КОЕ/мл бактерий, в тощей кишке –  $10^7$  КОЕ/мл, в толстой кишке их количество достигает  $10^{10}$ - $10^{12}$  КОЕ/мл.

В последнее время благодаря использованию молекулярно-генетических методов было показано, что микробиота кишечника включает около 600 различающихся между собой типов бактерий, большинство из которых относятся к родам *Firmicutes* и *Bacteroides*, объединенных в три различных энтеротипа [13].

Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов, внося свой вклад в физиологию человека.

Защитная функция (колонизационная резистентность) заключается в предотвращении колонизации желудочно-кишечного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм многогранен и реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ – бактериоцинов и других веществ, препятствующих росту патогенных микроорганизмов. Микрофлора принимает ключевое участие в обеспечении противовирусной защиты. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина, микрофлора приобретает способность перехвата и выведения вирусов.

Пищеварительная функция реализуется как за счет регуляции функций кишечника, так и за счет непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой: сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот.

Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие

токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов.

Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и центральной нервной системы.

Иммуногенная функция. СО кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В СО кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% СО кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой «иммунный орган» человека. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянный антигенный тренирующий эффект.

Регуляция обмена холестерина, оксалатов. Бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростопол. Некоторые лактобактерии в анаэробных условиях участвуют в метаболизме оксалатов и приводят к снижению экскреции оксалатов с мочой.

Генетическая функция. Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Известно также, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма: при инфекции *Mycobacterium tuberculosis*, например, изменяется экспрессия 463 человеческих генов [7].

Функции микробиоты реализуются путем внутриклеточных (посредством фагоцитоза, эндоцитоза и т.п.), дистанционных (через «сигнальные молекулы») и контактных (через органораспознающие рецепторы) взаимодействий. Нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз.

При изменении нормального состава кишечных бактерий в различных биотопах нарушаются функции микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием клинических симптомов и метаболических последствий, а также с транслокацией бактерий во внутреннюю среду.

Нарушения состава кишечной микробиоты могут привести к расстройству питания (ожирение, метаболический синдром,

пищевая непереносимость), развитию воспалительных заболеваний кишечника, аллергических заболеваний, синдрома раздраженного кишечника (СРК). Коррекция микробиоценоза необходима при желчно-каменной болезни, постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС), кишечных инфекциях, паразитарных инвазиях, синдроме мальабсорбции, диарее, ассоциированной с антибиотиками, запорах, пищевой аллергии, жировом гепатозе, инфекции мочевых путей и т.д.

Количественные и качественные колебания состава микробиоты определяются возрастом человека, характером его питания, образом жизни, эпидемиологическими особенностями региона проживания, временем года и даже временем суток [32]. Постоянство видового баланса кишечных бактерий (эубиоз) является необходимым для сохранения «кишечного» здоровья человека.

Ведущая роль нормальной кишечной микрофлоры сводится к защите организма от колонизации условно патогенными и патогенными бактериями и предупреждению избыточного бактериального роста в кишечнике.

К факторам, которые позволяют сохранять количественное и видовое постоянство микробного пейзажа кишечника человека, относятся: генетическая предрасположенность, адекватный обмен веществ в организме, кислая желудочная среда, непрерывная пропульсивная перистальтика кишечника, интердигестивная сократительная активность, заключающаяся в том, что каждые 90-120 мин энтеральное содержимое перемещается в толстую кишку, синергизм анатомических сфинктеров ЖКТ (адекватность запирающей функции баугиниевой заслонки), постоянный уровень внутрипросветного pH в разных биотопах, состояние иммунной системы и барьерная и фагоцитарная функции СО (слизь является важным энергетическим ресурсом, механическим барьером, концентрирует IgA,  $\alpha$ -дефензины, кателицидины, лизоцимы и лектины, которые являются эндогенными пептидными антибиотиками микробного происхождения).

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микробиоты кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целая экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов.

Нарушение любого из перечисленных защитных механизмов и функций микробиоты может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке.

Распространенность СИБР напрямую зависит от характеристики исследуемой популяции и метода диагностики, используемого для обнаружения или определения избыточного бактериального роста. Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при разных заболеваниях ЖКТ колеблется от 70 до 97% [1]. Распространенность СИБР при СРК варьируется от 30 до 85%, при циррозе печени составляет 50%, при целиакии – 50%, при ожирении

распространенность СИБР отмечается в 17% случаев, при хроническом панкреатите дисбиотические нарушения в тонкой кишке встречаются у 30-40% пациентов, среди больных с функциональными нарушениями кишечника СИБР встречается у 39-90% больных.

Синдром избыточного бактериального роста представляет собой патологический полиэтиологический синдром, развивающийся вследствие бактериальной контаминации тонкой кишки различной микрофлорой и сопровождающийся функциональными нарушениями работы пищеварительного конвейера и нарушением трофологического статуса. Избыточный бактериальный рост в кишечнике обусловлен нарушением качественного и количественного состава микробного биоценоза тонкого кишечника, размножением условно-патогенных бактерий в количестве, не свойственном здоровому человеку.

При СИБР в тонкой кишке появляется микрофлора, качественно и количественно сходная с микрофлорой толстого кишечника, преимущественно грамотрицательные аэробные и анаэробные виды, которые вызывают брожение (ферментацию) углеводов с образованием газов. Обычно при СИБР обнаруживают *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, среди других (до  $10^{10}$  КОЕ/мл) анаэробы (бактероиды, бифидобактерии, эубактерии, клостридии), аэробы (стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, лактобактерии) и грибы. При изменении баланса микрофлоры в тонком кишечнике нарушаются процессы пищеварения, развивается воспаление, что приводит к появлению различных симптомов, включая вздутие живота, дискомфорт в животе и изменения характера стула.

В зависимости от характера микрофлоры и количества микроорганизмов в тонкой кишке выделяют 3 степени выраженности СИБР: I степень – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры ( $>10^5$ - $10^6$  КОЕ/мл), II степень – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ( $>10^6$ - $10^7$  КОЕ/мл), III степень – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне  $10^9$  КОЕ/мл и более).

Механизмы, приводящие к развитию СИБР, многочисленны. Среди них можно выделить:

- нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника и транзита содержимого по кишке с нарушением клиренса бактерий и формированием стаза содержимого, что создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов;
- нарушение функционирования илеоцекального клапана, вызывающее ретроградное поступление бактерий из толстой кишки в тонкую;
- замедленное очищение тонкой кишки при дивертикулезе, стриктурах (например, при болезни Крона (БК) или после хирургических вмешательств);
- чрезмерно интенсивное поступление бактерий в тонкую кишку при атрофическом гастрите, подавление секреции соляной



кислоты в желудке, после резекции желудка и при кишечных свищах;

- изменения кишечной проницаемости;
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция);

- избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и транслокация эндотоксинов и липополисахаридов в кровоток и многие другие.

Патогенез развития СИБР многогранен. Необходимым условием формирования СИБР является редукция нормальной микрофлоры, которую необходимо рассматривать как нарушение колонизационной резистентности СО тонкой кишки в условиях перманентного воздействия этиологических факторов.

Регулирование колонизации и патогенных свойств кишечными болезнетворными микробами через экспрессию генов является главным механизмом воздействия на клетки хозяина, который приводит к возникновению болезни и снижению иммунного ответа. Свободные жирные кислоты являются ингибитором экспрессии гена токсичности патогенных *Enterobacteriaceae*. Кроме того, они снижают рН среды ниже уровней функционирования болезнетворных микроорганизмов, таких как *Salmonella spp.* и *E. coli*. Действие болезнетворных микроорганизмов принимает иммунный характер, они приобретают способность вытеснять местную флору и нивелировать эффект колонизационной резистентности.

Сбалансированный уровень Tregs/Thelper тип 17 (Treg/Th17) является показателем кишечного гомеостаза. Регуляторные Т-клетки (Tregs, CD4+, CD25+, Foxp3+), расположенные в собственной пластинке СО, подавляют IL-10 медиаторный каскад, возникающий в результате чрезмерной активности Т-клеток. Сапрофитная кишечная флора вызывает увеличение Tregs из недифференцированных Т-клеток и защищает от избыточного воспаления, вызванного кишечными патогенами, и повреждения слизистой. Например, определенные бактерии, такие как *Bacteroides fragilis* и *Bifidobacterium infantis*, или смеси *Firmicutes bacteria* способствуют увеличению количества Tregs и укрепляют кишечный барьер.

Toll-подобные рецепторы (TLRs) и NODs-рецепторы, расположенные на клеточной мембране, идентифицируют множество кишечных микробов и их антигенов (липополисахарид, пептидогликаны, нуклеотиды, белки и липопотеины). Эти рецепторы являются триггерами, запускающими воспаление при взаимодействии с болезнетворными бактериями.

В результате инвазии тонкой кишки патогенной флорой при СИБР формируется так называемая петля усиления прилипания инвазивных бактерий. По мере утяжеления патологии количество прилипающих патогенных бактерий все время увеличивается. Происходит уменьшение популяционного уровня бифидо- и лактобактерий и нарушение механизмов иммунологического гомеостаза. При проникновении эндотоксинов через поврежденный эпителиальный барьер из кишечника в микроциркуляторное русло наблюдается активация воспалительных реакций, модуляция иммунокомпетентных клеток, что обусловлено продукцией избыточного количества тумор-некротизирующего фактора (TNF) и факторов адгезии CEACAM-6 (адгезивные молекулы 6-го типа — вещества белковой и полисахаридной природы, экспрессируемые на поверхности клеток) в условиях недостаточного иммунитета. Факторы адгезии и колонизации обеспечивают взаимодействие патогенных микроорганизмов со специфическими рецепторами клеток и стимулируют прилипание инвазивных микробов в условиях недостаточности местных и системных механизмов резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты (рис.).

Установлено, что генетический контроль синтеза факторов патогенности,



Рис. Петля усиления прилипания инвазивных бактерий и коррекция данного состояния

определяющих адгезию и колонизацию эпителия кишечника у патогенных эшерихий, пенетрацию и внутриклеточное размножение шигелл, сальмонелл и иерсиний, обеспечивается хромосомами и плазмидами. При этом плазмидные гены детерминируют факторы взаимодействия возбудителя с эпителием, а хромосомные — существование и размножение бактерий вне эпителия.

Вслед за рецепцией, адгезией возбудителя, колонизацией определенных экологических ниш в макроорганизме или параллельно с этими процессами возникает интенсивный синтез бактериальных токсинов, обладающих прямым или опосредованным цитопатогенным действием на клетки кишечника. К числу цитокинопосредованных реакций, формирующихся в динамике инфекционного процесса, относятся прежде всего иммунные реакции, аллергические реакции, иммунодефицитные состояния, а также аутоиммунная агрессия против собственных поврежденных или неповрежденных клеточных структур. Формирование эффективных реакций клеточного и гуморального иммунитета на фоне воздействия антигенов бактериально-токсической природы, а также интенсивная продукция гормонов адаптации сопровождают развитие и прогрессирование СИБР.

Дисбиотические изменения кишечника становятся самостоятельным фактором агрессии и обуславливают ухудшение клинического течения заболеваний. В этих условиях проградентно нарастает выраженность клинических симптомов, увеличиваются сроки их существования, ухудшаются показатели результата лечения и качество жизни пациентов, клиническое течение приобретает часто рецидивирующий характер.

Негативное влияние на микробный пейзаж кишечника оказывают различные диеты для похудения и очищения кишечника с применением объемных клизм, особенно гидроколонотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы.

Все это приводит к увеличению общего числа микроорганизмов в тонкой кишке и изменению их бактериального спектра со сдвигом в сторону грамотрицательной флоры и анаэробных микроорганизмов.

Сегодня обсуждается возможность развития ИПП-индуцированного СИБР при длительном их приеме, особенно у пожилых лиц: ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются мощными антисекреторными препаратами, приводящими к гипохлоргидрии, которая, в свою очередь, является фактором риска для развития СИБР. Установлено, что ИПП могут изменить бактериальные профили желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и тощей кишки [9, 18].

Частота выявления СИБР коррелирует с возрастом больных, страдающих гастроэнтерологическими заболеваниями.

Нарушения микробиоценоза тонкой и толстой кишки, являясь следствием имеющихся патологических состояний, усугубляют течение имеющейся основной патологии.

Синдром избыточного бактериального роста регистрируется у 20-25% пациентов

с БК. Патогенетическую взаимосвязь этих заболеваний можно объяснить частой локализацией БК в илеоцекальной области, что создает благоприятные условия для контаминации тонкой кишки. У пациентов с БК признаки СИБР часто и необоснованно принимают за активизацию основного заболевания и назначаются противоспалительные препараты, в частности кортикостероиды, в то время как больные нуждаются в адекватной антибактериальной терапии.

У пациентов с БК синдром избыточного бактериального роста наблюдается гораздо чаще, чем у больных язвенным колитом, поскольку при БК замедляется транзит содержимого по тонкой кишке. Сужение просвета дистальной части тонкой кишки и перенесенное хирургическое вмешательство по удалению баугиниевой заслонки у больных БК увеличивают риск развития СИБР. Кроме того, существуют данные исследований, указывающие на увеличение распространенности СИБР у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, перенесших резекцию участков кишки (как тонкой, так и толстой), поскольку хирургические вмешательства создают идеальные условия для развития СИБР [2, 3, 14].

Избыточный бактериальный рост является причиной развития резервуарита (идиопатического воспаления в тонкокишечном резервуаре после колэктомии с наложением илеоанального резервуарного анастомоза).

Дисбиотические изменения наблюдаются почти у половины пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. На поверхности грамотрицательных бактерий, входящих в состав микрофлоры кишечника, непрерывно вырабатывается особый гликопротеид — эндотоксин. Избыточное поступление этого вещества в кровь приводит к интенсификации синтеза эндогенного холестерина в печени, а также к выбросу провоспалительных цитокинов. В результате развивается так называемая эндотоксин-опосредованная гиперхолестеринемия. Под влиянием эндотоксина уменьшается содержание естественных ингибиторов абсорбции холестерина, повышается индекс фиброза и стеатоза печени, развивается эндотелиальная дисфункция, что требует адекватной терапии СИБР.

Клиницистам важно помнить, что на фоне нарушений микрофлоры кишечника дислипидемия принимает устойчивую к лекарственной терапии форму: снижается эффективность статинов и некоторых гипотензивных препаратов.

Основные причины формирования СИБР в тонкой кишке после холецистэктомии: снижение барьерной функции желудка (увеличение числа билиарных рефлюксов, вызывающих ощелачивающий эффект и способствующих развитию рефлюкс-гастрита, снижение кислотообразующей функции желудка), нарушение кишечного клиренса, снижение бактерицидного действия желчи вследствие выпадения концентрации функции желчного пузыря и бактерицидного действия панкреатического сока в связи с хронической внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, обусловленной билиарным панкреатитом. Важным патогенетическим звеном СИБР при развитии ПХЭС является

преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот, осуществляемая тонкокишечной микрофлорой.

Деконъюгированные желчные кислоты обладают детергентными свойствами и способны повреждать эпителий СО тонкой кишки. Вследствие этого снижается синтез и сорбция ферментов на ее поверхности, что приводит к нарушению мембранного пищеварения и всасывания не только жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, но также аминокислот и углеводов. Клинически эти нарушения проявляются креатореей, амилореей и стеатореей.

Основные механизмы, препятствующие развитию СИБР, заключаются в сохранной секреции соляной кислоты, солей желчных кислот, ферментов поджелудочной железы и тощей кишки, местных иммунных и воспалительных реакций, бактерицидном действии секреторных иммуноглобулинов, быстром и постоянном обновлении эпителиального покрова СО, адекватной пропульсивной моторике тонкой кишки, препятствующей застою кишечного содержимого, нормальной функции илеоцекального клапана, предотвращающей ретроградное поступление бактерий из толстой кишки [11].

Клинические симптомы СИБР не имеют специфичности, их условно можно разделить:

- на местные (абдоминальные) — боль, метеоризм, особенно через небольшой промежуток после приема пищи, неустойчивый стул со склонностью к диарее, снижение массы тела. При микробной контаминации ДПК появляется горечь во рту, чувство быстрого насыщения, мучительная тошнота;

- общие (признаки дефицита жирорастворимых витаминов, цианокобаламина и фолиевой кислоты, железа; астенический синдром).

Мозаичность клинической симптоматики определяется тем, что симптомы СИБР как бы наслаиваются на картину основного заболевания, которое привело к формированию нарушения микробиоценоза.

При пальпации определяются болезненность, урчание и шум плеска по ходу ДПК и петель тонкой кишки. Нередко, преимущественно при транслокации кишечных бактерий за пределы кишки и при развитии реактивного мезаденита, выявляется выраженная болезненность при пальпации в зоне дуоденоюнального изгиба (слева, выше пупка) и по ходу брыжейки тонкой кишки. Патогенетической основой формирования большинства местных клинических проявлений СИБР является мальабсорбция, обусловленная метаболическими эффектами размножающихся бактерий и повреждением энтероцитов.

Неспецифичность этих симптомов часто бывает причиной диагностических ошибок и требует дифференциального диагноза с СРК, непереносимостью лактозы или фруктозы.

Синдром избыточного бактериального роста является «универсальным патологическим процессом» и реализуется через хроническое альтернативное воспаление СО кишечника с последующим вовлечением всех слоев кишки и нарушением местных и системных процессов регуляции.

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке считается наличие фекальных микроорганизмов (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов и клостридий) в концентрации более 10<sup>5</sup> КОЕ на 1 мл аспирата из тощей кишки.

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики.

Прямой метод (бактериологический) представляет собой посев дуоденального и еюнального аспиратов, полученных

Продолжение на стр. 50.



Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведуюча кафедрою гастроентерології;  
А.И. Чернобай, Харьковская медицинская академия последипломного образования

# Современное представление о синдроме избыточного бактериального роста

Продолжение. Начало на стр. 48.

с помощью стерильного зонда, на соответствующие среды. Избыточный бактериальный рост при этом можно верифицировать при обнаружении более  $10^5$  клеток в 1 мл аспирата из тощей кишки и/или присутствия в нем фекальной микрофлоры. Недостатки данного метода – сложность и высокий процент ложноотрицательных результатов, связанный с трудностью воспроизведения нативных условий обитания микроорганизмов и, соответственно, анаэробного культивирования.

Наиболее удобными для диагностики СИБР являются непрямые методы, основанные на изучении метаболитов микрофлоры. К непрямым тестам относят водородный дыхательный тест (ВДТ) с глюкозой и/или лактулозой,  $^{14}\text{C}$ - или  $^{13}\text{C}$ -гликохолатный,  $^{14}\text{C}$ -D- или  $^{13}\text{C}$ -D-ксилозный дыхательные тесты, для выполнения которых необходимы изотопы и специализированная лаборатория.

Водородный дыхательный тест основан на определении градиента водорода из выдыхаемого воздуха. Водород образуется в процессе «ферментативной реакции» (брожение), которая происходит в результате метаболизма сахаров анаэробными бактериями кишечника; совместно с водородом образуются углекислый газ и короткоцепочечные жирные кислоты. Суть метода заключается в определении градиента

водорода (в единицах измерения концентрации, ppm – parts per million), после принятия нагрузки (чаще лактулоза в дозе 20–25 мл). «Пиковый» градиент водорода должен составлять 10–15 ppm, что свидетельствует о положительном результате ВДТ и считается диагностически значимым для диагностики СИБР.

Преимуществами ВДТ можно считать информативность, быстроту получения результата (в среднем около 2 ч), легкость воспроизведения для врача и пациента. По данным разных авторов, чувствительность ВДТ составляет 44–68%, специфичность – 17–70% [9, 13].

В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют химические методы дифференциации микроорганизмов, в частности газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) микробных маркеров. Метод ГХ-МС позволяет анализировать состав микрофлоры кишечника в пристеночной биопсии, а не микрофлоры фекалий, как принято повсеместно. Он основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки компонентов иммунной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно в течение

нескольких часов определить до 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов, что позволяет создать микробный метаболический «паспорт» пациента.

В практику микробиологических исследований активно внедряются молекулярно-генетические методы изучения кишечной микрофлоры с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). С помощью ПЦР выделяется фрагмент макромолекулы ДНК или РНК бактериальной клетки, характерный только для конкретного микроорганизма. Метод количественной ПЦР в режиме реального времени заключается в возможности совмещения обнаружения (детекции) фрагментов искомого макромолекулы ДНК или РНК и их количественного определения в режиме реального времени.

К эффективным современным методам исследования микрофлоры человека относятся секвенирование, или определение нуклеотидной последовательности ДНК, а также ДНК-микрочипы (DNA microarray). Еще одним молекулярно-генетическим методом считается метагеномика – исследование геномов, полученных от смешанной колонии микроорганизмов. Обсуждается возможность использования «электронного носа» (как способа имитации биологической обонятельной системы) для обнаружения летучих органических соединений в образцах биологического материала (выявление СИБР в амбулаторных условиях).

Лечение пациентов с СИБР должно быть комплексным, включая терапию основного заболевания (этиологическое лечение), устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки с восстановлением микробиоценоза кишечника, селективную деконтаминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника с применением кишечных антисептиков, фитопрепаратов, бактериофагов и антибактериальных препаратов; назначение пробиотиков (бифидобактерии и лактобациллы, которые составляют основу колонизационной резистентности кишечного барьера), нормализацию кишечного пищеварения и всасывания, энтеросорбцию и энтеропротекцию с применением энтеросорбентов, при необходимости – коррекцию моторно-секреторной функции желудочно-кишечного тракта с применением прокинетики, спазмолитиков, желчегонных, полиферментных, антидиарейных препаратов, поливитаминов.

Показано функциональное питание, которое включает, прежде всего, натуральные продукты растительного, животного и микробного происхождения, содержащие бифидо- и лактобактерии, пищевые волокна, естественные антиоксиданты, пектины, протеины, витамины, минеральные вещества, оказывающие биокорректирующее действие.

К продуктам функционального питания, показанным при тонкокишечном дисбиозе, относят гречку, овсяную крупу, клюкву, картофель, бананы, соевое молоко, кисломолочные продукты.

Следует отметить, что увеличение количества пищевых волокон в рационе и более высокое потребление белка может способствовать метаногенезу, снижая концентрацию желчных кислот, поэтому использование пищевых волокон должно быть индивидуальным и не превышать 25–35 г/сут [28].

Приверженность диетическим рекомендациям способствует модуляции кишечной микрофлоры. Предполагают разработку индивидуальных рационов питания для профилактики или лечения СИБР, основанных на «генетическом паспорте» микрофлоры конкретного человека.

Для лечения СИБР в тонкой кишке обычно применялась трехступенчатая схема: 1) пробиотик; 2) кишечный антисептик; 3) антибиотик с контролем эффекта дыхательным тестом с лактулозой между ступенями [9].

Показаниями для назначения антибактериальных средств являются: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, транслокация кишечных бактерий за пределы кишки, воспалительные процессы в кишечнике, выявление условно-патогенной флоры в кишечнике, отсутствие эффекта от лечения без проведения деконтаминации [1].

При избыточном бактериальном росте в кишечнике предпочтение следует отдавать кишечным антисептикам, которые не всасываются в ЖКТ и минимальным образом влияют на облигатную микрофлору (рифаксимин, нитрофураны, метронидазол).

Наибольший опыт лечения СИБР в мире был приобретен с использованием рифаксимины.

Рифаксимин не обладает традиционным антибактериальным эффектом, он положительно влияет на кишечную микрофлору, в первую очередь на увеличение *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* и лактобактерий, без нарушения общего состава микрофлоры [28]. Увеличение числа лактобактерий и подавление адгезии бактерий к СО кишечника опосредует противовоспалительные эффекты рифаксимины [1, 11, 14, 15, 18]. В микробиологических исследованиях установлено, что рифаксимин оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК бактерий в результате связывания 3-й единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий [1].

Эубиотические эффекты рифаксимины были подтверждены в клинических исследованиях, где продемонстрировано значительное увеличение числа лактобактерий в конце периода лечения (10 дней), которое сохранялось в течение месяца, что подтверждает противовоспалительную активность рифаксимины [26]. По данным различных исследований, рифаксимин улучшает симптомы у 33–92% пациентов и снижает избыточный бактериальный рост при СИБР у 80% пациентов [16, 20]. Отмечается отсутствие резистентности внутрикишечных бактерий к рифаксимины за счет его селективного действия в ЖКТ по сравнению с системными антибиотиками. Анализ результатов применения рифаксимины у 8,5 млн человек показал, что препарат обладает высоким профилем безопасности, не влияет на метаболизм других лекарственных препаратов, используемых одновременно с ним, благодаря отсутствию специфического воздействия на ферменты цитохрома Р-450 и очень низкой абсорбции (<0,4%) [1].

В лечении СИБР используются пре- и пробиотики с целью повышения колонизационного барьера кишечника и модуляции кишечной микрофлоры. Высокоактивные сорбенты на основе лигнина, кремния, пектина, целлюлозы оказывают сорбционное, противомикробное, дезинтоксикационное действие. Для коррекции болевого синдрома применяются селективные кишечные спазмолитики. В случае выраженного дуоденостаза назначаются прокинетики. С целью устранения избыточного метеоризма применяются пеногасители, для повышения общей реактивности организма назначаются витаминно-минеральные комплексы, сбалансированные диетические лечебные смеси, антиагглютинирующие средства.

Прогноз при СИБР определяет основное заболевание, которое приводит к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Помимо наличия основного заболевания, приводящего к СИБР, другими факторами риска рецидива данной патологии являются нерациональное питание, неконтролируемый прием антибиотиков, старший возраст, аппендэктомия в анамнезе и длительное лечение ИПП [17].

Список литературы находится в редакции.



**Единственный препарат, который МОДУЛИРУЕТ БАЛАНС КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ и УСТРАНЯЕТ ДИСБИОЗ при СРК, дивертикулярной болезни, печеночной энцефалопатии, кишечных инфекциях.**

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.  
Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.  
Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.



ул. Н. Гринченко, 4-Б, г. Киев, 03680  
Тел.: +38 (044) 495-10-14  
Факс: +38 (044) 495-10-15

**Состав:** 1 таблетка содержит рифаксимин 200 мг.  
**Показания:** Острые и хронические инфекции (в том числе диспепсия, гастроэнтерит), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, печеночная энцефалопатия, дивертикулярная болезнь, кишечная и стафилококковая инфекции, синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, функциональные расстройства кишечника, синдром раздраженного кишечника, синдром раздраженного кишечника, синдром раздраженного кишечника.  
**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к рифаксимины или к другим рифаксимины, или к любому из компонентов препарата. Рецидивы гиперчувствительности (анафилактический шок, анафилактический шок и анафилактический шок).  
**Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке 3 раза в сутки до 2 таблеток 2-3 раза в сутки (600-1200 мг). В органических клинических исследованиях у детей в возрасте от 6 до 12 лет применяли дозу 20-30 мг/сут, которую разделили на 2-3 приема.  
**Продолжительность лечения:** Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и зависит от клинического эффекта у пациентов. При необходимости повторные курсы лечения можно проводить с перерывом в 30-40 дней. Дозы и частота приема могут быть изменены по рекомендации врача.  
**Побочные реакции:** Наиболее распространенные побочные эффекты (в 1/100 до 1/10):  
- со стороны ЖКТ: боль в животе, запор, вздутие живота, диарея, метеоризм, чувство вздутия, тошнота, рвота, диспепсия, запор;  
- со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, головная боль;  
- общие расстройства: повышение температуры.  
**Регистрационное свидетельство № UA/9360/01/01 от 18.03.2014.**



**Г.Д. Фадєєнко**, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»;  
**Я.В. Нікіфорова**, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки

**Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є актуальною проблемою, це визнає Всесвітня організація охорони здоров'я. Незважаючи на численні нові методи діагностики та лікарські засоби, що впроваджуються в медицину останніми роками, залишається багато невирішених питань щодо профілактики та лікування НАЖХП. З одного боку, НАЖХП являє собою самостійну нозологічну одиницю, а з іншого – печінкову маніфестацію метаболічного синдрому. Основною метою контролю НАЖХП має бути профілактика прогресування хвороби печінки та зниження метаболічних ризиків і ускладнень захворювання.**

Профілактичний напрям медицини останнім часом набуває актуальності в усьому світі. НАЖХП – статистична паралель між іншими хронічними неінфекційними захворюваннями, що тісно пов'язані з обміном речовин, такими як ожиріння, цукровий діабет (ЦД), гіперліпідемія та підвищений кров'яний тиск, які об'єднуються в таке поняття, як метаболічний синдром.

Свочасне виявлення та проведення різноманітних профілактичних заходів і медикаментозного лікування дозволяє зменшити кількість не тільки тяжких форм НАЖХП (стеатогепатит із високою активністю, цироз печінки (ЦП) і гепатоцелюлярна карцинома – ГЦК) [1, 9], а й попередити кардіоваскулярні події (інфаркт міокарду, порушення мозкового кровообігу тощо), асоційовані з НАЖХП [2, 7, 19].

Профілактична медицина включає в себе дві послідовні ланки: первинну профілактику та вторинну профілактику.

Первинна профілактика – це вжиття всіх доступних заходів, які запобігають розвитку захворювання. Первинна профілактика НАЖХП передбачає немедикаментозне лікування (фізичну активність – ФА – і дієтичне лікування).

Вторинна профілактика – це заходи, яких уживають із метою усунення вже наявних чинників ризику. Вона полягає в «диспансеризації», яка при ретельному спостереженні і застосуванні правильних дій допомагає визначити або запобігти прогресуванню хвороби. Вторинна профілактика НАЖХП передбачає її медикаментозне лікування [3].

Загальні принципи профілактики НАЖХП полягають у нормалізації режиму харчування та ФА, повній відмові від паління, вживання алкоголю та застосування гепатотоксичних речовин.

На сучасному етапі не існує чітких рекомендацій щодо первинної та вторинної профілактики НАЖХП (немедикаментозного та медикаментозного лікування), немає жодного специфічного дієтичного підходу, хоча модифікація стилю життя шляхом дотримання раціонального харчування та виконання фізичних вправ довели потенційний позитивний вплив.

Для хворих на неалкогольний стеатоз печінки досить часто достатньо засобів первинної профілактики. Лікування НАЖХП більш важливе та необхідне для хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), оскільки вони мають більший ризик розвитку ЦП та ГЦК.

Одним з основних оціночних критеріїв успіху як первинної, так і вторинної профілактики НАЖХП вважається покращення показників печінкових ферментів. Проте результати сироваткових трансаміназ, за даними рандомізованих клінічних досліджень, не завжди відповідають гістологічній картині захворювання.

## Первинна профілактика НАЖХП.

### Немедикаментозне лікування

Призначення корекції режиму харчування, праці та відпочинку, надання інформації щодо складових здорового способу життя, засобів немедикаментозної корекції факторів ризику – головні складові немедикаментозного лікування хворих на НАЖХП. Лікування НАЖХП – поступовий процес, що вимагає від пацієнта відповідної модифікації способу життя.

**Зміна способу життя.** У багатьох дослідженнях було встановлено, що зміна способу життя може сприяти зниженню активності печінкових трансаміназ і зменшенню стеатозу печінки за даними ультразвукових досліджень (УЗД), магнітно-резонансної томографії (МРТ) і спектроскопії [1, 7, 8, 19].

Унео і співавт. ще у 1997 р. одними з перших повідомили про позитивний вплив дієтотерапії (ідеальна вага  $\times$  25 ккал) та фізичних вправ (ходьба або біг) на перебіг НАЖХП [12]. Дотримання розробленої дослідниками

програми протягом 3-х міс приводило до зниження рівня печінкових ферментів, холестерину та цукру в крові у пацієнтів із НАЖХП. У більшості пацієнтів зниження маси тіла супроводжувалося зниженням ступеня стеатозу печінки. Однак дослідники звернули увагу на важливість темпу зниження ваги тіла, який може відігравати критичну роль і зумовлювати морфологічні зміни печінки.

Перші спроби вивчити вплив зниження ваги на перебіг стеатозу печінки були зроблені у 1991 р. Andersen і співавт. Включені у дослідження пацієнти дотримувалися режиму харчування з калорійністю раціону у 400 ккал. Згідно з отриманими результатами у 24% хворих спостерігався розвиток портального запалення низької градациі або прогресування портального цирозу. Ці дані свідчили про необхідність поступового зниження маси тіла пацієнтів із НАЖХП з метою попередження прогресування запально-некротичних змін у тканині печінки. Крім того, при зниженні маси тіла  $>1,5$  кг на тиждень зростав ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Найкраща динаміка зниження ваги й нормалізації гістологічної картини печінки спостерігалася в дослідженні хворих на ожиріння та НАСГ (призначення дієти та помірної ФА по 200 хв на тиждень протягом 48 тижнів) [15]. Важливо відзначити, що у хворих, у яких зниження маси тіла становило  $>7\%$ , спостерігалася істотне зменшення стеатозу печінки, лобулярного запалення, балонної дегенерації та індексу NAFLD Activity Score (NAS). Однак на ступінь фіброзу це вплинуло. Подібна тенденція була виявлена в дослідженні Harrison і співавт. (2009): у пацієнтів, які втратили  $>5\%$  ваги, спостерігалася достовірне зменшення стеатозу печінки, тимчасом як у пацієнтів із втратою ваги  $>9\%$ , окрім зменшення стеатозу, відзначалося істотне зменшення лобулярного запалення, балонної дистрофії та показників NAS [11].

Низку останніх досліджень із використанням МР-спектроскопії було проведено для оцінки змін вмісту ліпідів у печінці у відповідь на зміну способу життя. Результати цих досліджень із використанням різних заходів, а саме лише дієти [2, 9, 19] або в комбінації з призначенням різних фізичних вправ [11, 18], послідовно показали істотне зниження ліпідів у печінці в середньому на 40% (20-81%). Загальним висновком для всіх цих досліджень було те, що ступінь зменшення вмісту ліпідів у печінці був пропорційним інтенсивності зміни способу життя і, як правило, потребував зменшення маси тіла на 5-10% [9].

Слід зауважити, що зниження ваги хворих із НАЖХП на 3-5% (у результаті гіпокалорійної дієти або дієти з підвищенням ФА) у більшості випадків приводить до зменшення стеатозу печінки. Для зменшення некрозу і запальних процесів необхідне більш інтенсивне зниження ваги (до 10%) [5].

**Фізична активність для хворих на НАЖХП.** ФА як варіант модифікації стилю життя широко вивчається у хворих на НАЖХП протягом останніх років. ФА сприяє нормалізації маси тіла, зниженню артеріального тиску, тренує серцево-судинну систему та м'язи, знімає стрес і психоемоційне напруження, покращує сон і самопочуття хворих на НАЖХП [3].

Накопичені дані демонструють позитивний вплив на перебіг НАЖХП зміни ФА пацієнтів. Підтвердженням цього є той факт, що регулярні фізичні вправи протягом як мінімум 200 хв на тиждень сприяють істотному поліпшенню рівня ферментів печінки, глюкози, знижують резистентність тканин до інсуліну, плазматичний вміст холестерину і тригліцеридів. Ефективність ФА у пацієнтів із НАЖХП доведена у низці клінічних досліджень. У пацієнтів, які мали ФА більш ніж 60 хв на тиждень, спостерігалася достовірне зниження індексу НОМА-IR і рівня трансаміназ. Ці зміни не залежали



Я.В. Нікіфорова

від зниження маси тіла. В іншому 4-тижневому дослідженні пацієнтів із НАЖХП спостерігали зниження рівня тригліцеридів у печінці на 21%, зменшення обсягу абдомінальної жирової тканини на 12% на тлі занять велоспортом протягом 30-45 хв тричі на тиждень. У дослідженні пацієнтів із гістологічно підтвердженим діагнозом НАЖХП виявлена пряма залежність між ступенем вираженості фіброзу та рівнем ФА хворих [2, 11, 16].

Останніми роками все більше уваги приділяють тренуванням із додатковим навантаженням. За результатами проведених досліджень встановлено, що такі тренування в комплексі з низькокалорійною дієтою сприяють зниженню маси тіла, достовірно зменшують інсулінорезистентність (ІР) тканин, глікемію натще і кількість абдомінальної жирової тканини. У дослідженні Tsuzuku і співавт. повідомляється про те, що тренування з додатковим навантаженням ефективно знижують кількість вісцерального жиру і покращують метаболічний профіль пацієнта без зниження маси тіла. Результати іншого дослідження продемонстрували, що саме тренування з навантаженням на відміну від аеробного фізичного навантаження здатні приводити до редукції вісцеральної жирової тканини в організмі [1].

Слід зазначити, що К. Hallsworth і співавт. повідомляли про зміни проявів стеатозу печінки, поліпшення метаболізму жирів і контролю над рівнем глюкози в пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при тренуваннях із навантаженням [10]. При цьому зміни не залежали від зниження маси тіла, що свідчить про вплив фізичного навантаження на процеси накопичення ліпідів клітинами печінки. Спостереження Hannukainen і співавт. за монозиготними близнюками показали, що в людей з вищим рівнем ФА утилізація вільних жирних кислот (ВЖК) печінкою відбувалася повільніше [17].

Ефект лише фізичних вправ без дієтичних змін на жирову дистрофію печінки оцінювався в трьох дослідженнях із використанням МР-спектроскопії [1, 9, 10, 12, 19]. Програма фізичних вправ складалася з 2-3 тренувань на тиждень по 30-60 хв протягом 6-12 тижнів. У всіх дослідженнях, крім одного [15], вміст ліпідів у печінці зменшився без істотної зміни маси тіла.

Таким чином, одним з ефектів, що спостерігалися при фізичних навантаженнях, треба вважати зменшення кількості жирової тканини та об'єму вісцерального жиру, що приводить до зниження надходження ВЖК у печінку. Усе це доводить необхідність вжити заходів, спрямованих на зниження маси тіла і збільшення ФА у хворих на НАЖХП.

Рекомендуючи пацієнтам із НАЖХП рівень ФА, слід обов'язково враховувати таке:

- пацієнти повинні пройти обстеження з метою виявлення протипоказань для фізичних вправ;
- перед початком занять необхідно провести оцінку рівня ФА пацієнта за допомогою навантажувальних тестів і анкетування;
- рекомендувати аеробні тренування різної інтенсивності протягом 30-60 хв як мінімум 5 днів на тиждень;
- для профілактики збільшення ваги рекомендовані аеробні тренування помірної інтенсивності тривалістю 150-250 хв/тиждень;
- у разі необхідності зниження маси тіла рекомендовані аеробні тренування різної інтенсивності тривалістю більше 250 хв/тиждень;
- із метою підвищення чутливості тканин до інсуліну рекомендовано проведення тренувань із навантаженням помірної/високої інтенсивності не менше 3 разів на тиждень.

Підвищення ФА – перший крок програми первинної та вторинної профілактики НАЖХП. Хворим

Продовження на стор. 52.



**Г.Д. Фадєєнко**, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»;  
**Я.В. Нікіфорова**, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки

Продовження. Початок на стор. 51.

на НАЖХП рекомендоване помірне аеробне навантаження (200 хв на тиждень без перевантаження суглобів – ходьба, плавання). Ці фізичні вправи підвищують чутливість до інсуліну, сприяють зменшенню вісцеральної жирової клітковини, зменшують рівень стеатозу печінки. Для досягнення цих цілей вважається достатнім 3-4 заняття аеробними вправами на тиждень [3]. Рекомендована середня тривалість мінімальних фізичних навантажень становить 30-45 хв швидкої ходьби щодня або хоча б 5 разів на тиждень. У хворих на НАЖХП фізичні вправи можуть приводити до зменшення стеатозу печінки, однак їхня здатність поліпшувати інші гістологічні показники невідома [5].

**Дієтичне лікування.** Основним методом немедикаментозного лікування НАЖХП і профілактики серйозних ускладнень є модифікація дієти. Дієтотерапія хворих на НАЖХП тісно пов'язана з ФА не тільки в контексті лікування патології печінки, але й асоційованих із нею метаболічних розладів, а саме ожиріння, гіперліпідемії, ІР і ЦД.

Рационалізація харчування є актуальним сучасним методом покращення первинної та вторинної профілактики НАЖХП [6]. Рациональне харчування (ratio – розумний) для хворих на НАЖХП – достатнє в кількісному й повноцінне в якісному відношенні харчування. Це фізіологічно повноцінне харчування з урахуванням віку, статі, характеру праці та ступеня ураження печінки. Основні складові рационального харчування – це режим харчування, нутритивний склад їжі та швидкість основного обміну (відповідність калоражу їжі).

Передбачається, що зміна стереотипу харчування має стати першою лінією профілактики розвитку та запобігання прогресуванню НАЖХП. Одним із перших кроків при веденні пацієнта з НАЖХП має бути зміна його харчових звичок. Добре відомо, що зміна харчового раціону сприяє зниженню маси тіла пацієнта, ІР, зміні ліпідного профілю сироватки крові, що поліпшує якість життя пацієнта в цілому.

Як свідчать результати дослідження Chen і співавт., дотримання режиму харчування та швидкості основного обміну в поєднанні з інтенсивними фізичними вправами протягом 2 год на тиждень сприяло зниженню рівня ферментів печінки, індексу НОМА-ІР, ступеня вираженості стеатозу на тлі зниження маси тіла хворих у середньому на 5%. Калорійність раціону пацієнтів у цьому дослідженні визначали з розрахунку, що на кожен кілограм ідеальної маси тіла необхідно 25 ккал. У дослідженні Promrat і співавт. показано, що дотримання збалансованої дієти з калорійністю раціону в межах 1000-1500 ккал/добу у поєднанні з фізичними навантаженнями помірно інтенсивності протягом 200 хв на тиждень дозволило досягти зниження маси тіла більше ніж на 7%, на цьому тлі спостерігали достовірне зменшення проявів стеатозу печінки, лобулярного запалення і навіть НАСГ [15].

У 2010 р. V. Preedy і співавт. сформулювали п'ять основних рекомендацій щодо профілактики та лікування НАЖХП:

- розроблення індивідуального плану харчування, спрямованого на поступове зниження маси тіла та підтримання ідеальної ваги;
  - корекція харчових звичок;
  - зменшення вживання простих вуглеводів і продуктів із високим глікемічним індексом, заміна їх складними вуглеводами та продуктами з низьким глікемічним індексом;
  - збагачення щоденного раціону продуктами, які містять клітковину (фрукти, овочі, злаки);
  - зниження споживання насичених жирів і трансжирів, заміна їх на мононенасичені та поліненасичені жири, які знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань і поліпшують чутливість тканин до інсуліну [14].
- Режим харчування для хворих на НАЖХП має враховувати такі рекомендації:
- харчуватися частіше, але меншими порціями (5-6 разів на день);
  - рекомендується повноцінний сніданок та обід, а після 18-00 бажано зменшити вживання їжі та віддавати перевагу низькокалорійним продуктам [3].
- Основні принципи дієтотерапії:
- зменшення (стабілізація) маси тіла. Втрата маси тіла за півроку має становити 10% від початкової.

Бажаний індекс маси тіла <25, але більш достовірним вважається зменшення об'єму талії до ≤80 см у жінок та ≤94 см у чоловіків. Оскільки НАЖХП часто поєднується з ожирінням, одним з основних методів терапії є саме зниження маси тіла. У цьому разі дуже важлива правильна тактика: вага повинна зменшуватися поступово, переважно за рахунок скорочення вживання продуктів, багатих вуглеводами і насиченими жирами, а також за рахунок збільшення ФА. Швидке зниження маси тіла (більше ніж на 0,8-1 кг за тиждень) може призводити до погіршення стану печінки та прогресування стеатозу печінки та НАСГ. Ідеальним вважається зниження ваги на 5-10% від початкової протягом 4-6 міс із подальшою стабілізацією протягом наступних півроку (що пов'язано зі зниженням основного обміну) за допомогою персоніфікованих фізичних навантажень;

- нормалізація складу дієти. Збалансоване харчування – дієта з обмеженням жирів і рафінованих вуглеводів, достатньою кількістю свіжих овочів та (більш обмежено) фруктів (5 порцій на день = 400 г/добу), обмеженням споживання жирів тваринного походження, простих вуглеводів, кави та напоїв, що містять кофеїн (якщо споживання перебільшує 5 чашок на добу) [6, 7, 19].

**Усім хворим на НАЖХП рекомендується:**

- обмеження жирів до 25-30% від загальної енергетичної цінності їжі;
  - зменшення вживання продуктів із високим вмістом холестерину (не більше 300 мг на добу) – виключення субпродуктів (печінки, нирок), ікри, сирокочених ковбас, жирних сортів м'ясних і молочних продуктів, обмеження вживання яєчного жовтка;
  - дотримання співвідношення поліненасичених і насичених жирних кислот (ЖК) в їжі більше 1, а саме виключення вершкового масла, тваринного жиру, твердих сортів маргарину тощо, вживання продуктів, багатих поліненасиченими ЖК, а саме рослинної олії (перевагу мають оливкове та лляне масло), морепродуктів, риби, птиці, маслин, горіхів з урахуванням енергетичної потреби. Клінічні дослідження хворих на НАЖХП показали, що пацієнти споживають більше омега-6 поліненасичених ЖК і мають низький рівень споживання омега-3 поліненасичених ЖК [13, 18], які підвищують чутливість до інсуліну, скорочують печінковий вміст тригліцеридів і покращують перебіг стеатогепатиту [1, 9];
  - виключення смажених продуктів, продуктів, приготуваних у фритюрі, тощо;
  - збагачення раціону вітамінами і природними пребіотиками (фрукти, топінамбур, цибуля, артишоки);
  - для хворих із порушенням толерантності до вуглеводів або з ЦД 2 типу актуальна дієта з виключенням простих та обмеженням складних вуглеводів, що сприяє досягненню метаболічного контролю. Очевидна асоціація відмічена між НАЖХП і вживанням фруктози, максимальна кількість якої надходить в організм через споживання солодких неалкогольних напоїв [2, 12, 18]. У великомасштабному дослідженні хворих на НАЖХП прийом напоїв, що містять фруктозу, був асоційований зі значно вищими стадіями фіброзу [12, 16]. Це є важливим фактором ризику, що піддається модифікації.
- Нещодавно з'явилися дані стосовно позитивного впливу кофеїну на перебіг НАЖХП, однак досліджень із високим рівнем доказовості на сьогоднішній день ще недостатньо, отже, цей аспект потребує подальшого вивчення [10, 13].

**Хворим на НАЖХП протипоказані** низьковуглеводні дієти, повністю вегетаріанський раціон, зниження добової калорійності раціону до 1500 ккал на добу та менше.

Крім того, як для прогресування, так і для попередження розвитку НАЖХП важливим є макронутрієнтний склад їжі. Білки, жири, вуглеводи, вода, мінеральні речовини та вітаміни мають бути суворо збалансовані. Співвідношення між білками, жирами та вуглеводами має бути 1:1:4. Білки тваринного походження мають становити 60% від загальної кількості білків. Кількість білків у раціоні харчування на добу має бути не менше 0,7-1 г на 1 кг маси тіла. За правильної тактики зниження ваги відзначається позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, поліпшення морфологічної картини тканини печінки. Із загальної кількості

жирів 20-25% повинні складати рослинні олії як джерело поліненасичених ЖК. Збалансованість вуглеводів виражається у співвідношенні крохмалю, цукру, клітковини і пектинів. Цукри мають бути представлені фруктами, ягодами та медом [2].

На сучасному етапі ідеальної дієти, що гарантувала б зниження ваги на 5-10%, не існує. Потрібні подальші широкомасштабні дослідження щодо визначення клінічної та гістологічної ефективності різних популярних дієт для хворих на НАЖХП, у тому числі Weight Watchers, дієт з обмеженням вуглеводів і без обмеження жирів (дієта Atkins), модифікації макронутрієнтів і вуглеводів (дієта Zone) та з обмеженням жирів (дієта Ornish) [1, 11, 12, 16].

**Вживання алкоголю.** Зловживання алкоголем є фактором ризику хронічних захворювань печінки. Хворі на НАЖХП, особливо на НАСГ, повинні уникати надмірного вживання алкоголю, оскільки воно сприяє розвитку алкогольного гепатиту. Національний інститут проблем зловживання алкоголем і алкоголізму визначає значне або межове пияцтво як вживання більше чотирьох стандартних доз алкоголю на добу або чотирнадцяти стандартних доз алкоголю на тиждень для чоловіків та більше трьох стандартних доз алкоголю на добу або семи стандартних доз алкоголю на тиждень для жінок. Допустимі дози для майже здорової людини становлять не більше 30 мл станолу на добу для чоловіків та 20 мл для жінок. Кілька одночасних досліджень свідчать про позитивний вплив вживання невеликої кількості алкоголю (в середньому менше 1 стандартної дози алкоголю на добу) на наявність (за даними біохімічних тестів або візуалізаційних методів обстеження) і тяжкість НАЖХП. Дослідження впливу постійного вживання алкоголю на тяжкість НАЖХП відсутні. Вплив вживання невеликої кількості алкоголю на серцево-судинну систему і ризик канцерогенезу у хворих на НАЖХП не вивчався [2, 5, 6].

## Вторинна профілактика.

### Медикаментозне лікування НАЖХП

Мета заходів вторинної профілактики при НАЖХП полягає в тому, щоб призупинити прогресування захворювання, не допустити переходу стеатозу в НАСГ, а стеатогепатиту – в ЦП і ГЦК. Стеатоз печінки може мати зворотний розвиток. Лікування пацієнтів із НАЖХП включає терапію захворювань печінки, а також корекцію супутніх метаболічних станів, таких як ожиріння, гіперліпідемія, ІР і ЦД 2 типу [1, 2].

Схеми ведення пацієнтів можуть розрізнятися і залежать передусім від тяжкості проявів НАЖХП, наявності чинників ризику, наявності супутніх захворювань і станів.

Терапія хворих НАЖХП ґрунтується на механізмах розвитку захворювання, до яких насамперед відносяться синдром ІР та окислювальний стрес.

Фармакотерапія стеатозу печінки і НАСГ заснована на застосуванні препаратів, що нормалізують обмін вуглеводів і ліпідів, лікарських засобів із цитопротекторною та антиоксидантною дією і препаратів, що впливають на причини НАЖХП у конкретного хворого.

Оскільки пацієнти з НАЖХП без стеатогепатиту мають найкращі прогнози, медикаментозне лікування рекомендоване лише пацієнтам із НАСГ, основна мета якого – поліпшення біохімічних показників, зниження темпів прогресування фіброзу.

Основні підходи до лікування НАЖХП такі:

- корекція ваги (редуквана дієта у поєднанні з ФА, модифікація харчової поведінки, у разі неефективності – застосування медикаментозних засобів корекції ваги);
- гепатопротективна терапія;
- гіпоглікемічна терапія;
- гіполіпідемічна терапія;
- санація тонкого кишечника.

**Медикаментозні засоби для зниження ваги.** У разі неефективності заходів щодо зміни способу життя можуть бути застосовані фармакологічні препарати, що використовуються для лікування морбідного ожиріння (Орлістат, Сибутраміл). Фармацевтичні засоби, як вважається, сприяють більш ефективному зниженню ваги та поліпшенню гістологічних результатів НАЖХП, однак достовірних даних широкомасштабних клінічних досліджень цієї теорії не існує.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні у хворих із гістологічно підтвердженою НАЖХП вивчався вплив Орлістату, інгібітора панкреатичної ліпази. Дослідження продемонструвало, що результати 36-тижневого дотримання режиму плацебо в поєднанні з вітаміном Е та дієтичними рекомендаціями (дієта на 1400 ккалорій) є подібними до режиму прийому Орлістату у сполученні з вітаміном Е та дієтичними рекомендаціями. Гістологічне покращення спостерігалось у пацієнтів обох груп, які втратили >9% маси тіла [11].



У роботі, проведений Zelber-Sagi і співавт., було встановлено, що лікування Орлістатом приводило до покращення рівня аланінамінотрансферази та зменшення стеатозу печінки за даними УЗД, проте його вплив на гістологічні зміни оцінити не вдалося, оскільки більшості пацієнтів контрольна біопсія печінки не проводилася. Згідно з результатами дослідження Harrison і співавт. лікування Орлістатом не сприяло зниженню ваги або покращенню гістологічної картини [11].

**Цитопротектори та антиоксиданти.** Вибір препарату повинен враховувати його вплив на систему цитохрому P450 (табл.).

Потенційний ризик медикаментозної взаємодії наведених цитопротекторів з іншими лікарськими препаратами зумовлений індукцією чи експресією того або іншого цитохрому системи P450.

Одним із головних цитохромів P450 є CYP3A4, який метаболізує близько 60% усіх лікарських речовин. Це основний цитохром печінки і кишечника (від загальної кількості цитохромів він становить 60%). Цитохром CYP1A2 також бере участь у метаболізмі багатьох медикаментозних засобів, включаючи еуфілін і кофеїн. Цитохром CYP2A6 відіграє важливу роль у метаболізмі кумарину та нікотину. Цитохром CYP2C9 залучений до метаболізму фенітоїну, толбутаміду, варфарину. Ферментна недостатність цього цитохрому зумовлює схильність до ускладнень у результаті терапії варфарином. Ефективні дози багатьох препаратів, що метаболізуються CYP2C9, настільки далекі від токсичних, що потенційні відхилення в активності цитохрому CYP2C9 не відіграють істотної ролі. Препарати, що метаболізуються CYP2D6 (b-блокатори, антиаритміки, психоаналептики, антидепресанти і наркотичні аналгетики), мають вузький терапевтичний індекс, тобто між дозою, необхідною для досягнення лікувального ефекту, і токсичною дозою існує невелика різниця. У такій ситуації індивідуальні відхилення в метаболізмі ліків можуть викликати підвищення концентрації останніх до токсичного рівня або зниження до втрати ефективності [4].

**Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).** УДХК індукуює CYP2E1 та CYP3 (у тому числі CYP3A4) – основні цитохроми, що метаболізують більшу частину лікарських засобів, а також CYP2B1/2, CYP1A2, CYP1A1 [4]. Тому при призначенні хворим на НАЖХП препаратів УДХК слід урахувати, що можливе зниження плазмової концентрації ліків, які є субстратами цих цитохромів. УДХК в дозі 10-15 мг/кг/день упродовж одного року – мінімальний курс терапії 3 міс (2-3 рази на рік) або тривало (впродовж 6-12 міс) – приводить до поліпшення показників печінкових тестів, ліпідного спектра, зменшення явищ стеатозу печінки. Гіпохолестеринемічний ефект УДХК використовується в лікуванні пацієнтів із НАЖХП у сполученні з дисліпідемією. УДХК не лише змінює ліпідний обмін, але й має прямий гепатопротективний, жовчогінний, холелітолітичний і певний імунотулюючий ефект. Також УДХК уповільнює процеси передчасного старіння і загибелі клітин (гепатоцитів, холангіоцитів) – мінімізує токсичність жовчних кислот і має антиоксидантні й імунотулюючі властивості. УДХК відновлює чутливість пероксисомальних рецепторів (PPRag), рецепторів до інсуліну, лептину, греліну, адипонектину, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, ангіотензин II, знижує рівні фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6 [2, 4].

**Омега-3 жирні кислоти (ОЖК).** Дія ОЖК на систему цитохрому P450 та можливі медикаментозні взаємодії з іншими лікарськими препаратами достеменно невідомі через відсутність багатоцентрових досліджень із високим рівнем доказовості [4]. На цей час ОЖК схвалені у США для лікування гіперглікемії та вивчаються щодо можливості лікування НАЖХП. Огляд опублікованих літературних даних щодо застосування ОЖК при НАЖХП, проведений Masterton і співавт., довів користь їх використання, хоча інтерпретація результатів досліджень у людей ускладнена внаслідок невеликого обсягу вибірки та методологічних недоліків. У США почалося велике багатоцентрове дослідження ейкозапентаноевої кислоти (однієї з ОЖК) для лікування НАСГ. Рекомендувати ОЖК доцільно для специфічного лікування НАЖХП або НАСГ із гіпертригліцеридемією [4, 5].

**Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ).** Дія ЕФЛ на систему цитохрому P450 і можливі медикаментозні взаємодії з іншими лікарськими препаратами достеменно невідомі через відсутність багатоцентрових досліджень із високим рівнем доказовості [4]. ЕФЛ призначаються курсами, по 2 капсули 3 рази на добу впродовж 2 міс, 2-3 курси на рік. ЕФЛ чинять нормалізуючу дію на жировий обмін, метаболізм білків і сприяють відновленню структури та функції клітинних мембран гепатоцитів. ЕФЛ є речовинами рослинного походження, у раціоні більшості сучасних людей відзначається їх дефіцит, що ускладнює перебіг стеатозу печінки та НАСГ. Гепатопротективна дія ЕФЛ досягається за рахунок вбудовування їх молекул у мембрани пошкоджених печінкових клітин. Відновлення бар'єрної функції мембран приводить до зменшення доступу активного кисню до гепатоцитів і зниження рівня перекисного окислення ліпідів. Тому препарати, що містять ЕФЛ, можуть застосовуватися як у лікуванні НАЖХП, так і для її профілактики. Тривале застосування ЕФЛ запобігає розвитку фіброзу печінки і подальшому прогресуванню захворювання [18].

**Бетаїн.** В експериментальних роботах на клітинних культурах HepG2 бетаїн не зменшував і навіть дещо збільшував стимульовану алкоголем експресію CYP2E1 та знижував рівні малонового діальдегіду, проявляючи прооксидативну активність. Однак досліджень із високим рівнем доказовості щодо безпеки медикаментозної взаємодії з іншими лікарськими засобами немає [4]. За даними рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, призначення бетаїну хворим із НАСГ приводить до підвищення рівня сироваткового метіоніну й адеметіоніну, зниженню вираженості стеатозу печінки та фіброзу на 1 бал і більше. На сьогоднішній день існує велика кількість оглядових статей, присвячених різним аспектам використання бетаїну, однак чітких даних у вигляді метааналізу стосовно необхідності та безпечності призначення бетаїну як гепатопротектора хворим на НАЖХП немає [4, 17].

**Адеметіонін.** Підсилює стимульовану алкоголем експресію CYP2E1, алкогольдегідрогенази-1 та ацетальдегідрогенази [4]. Достовірних рандомізованих досліджень щодо взаємодії адеметіоніну з іншими лікарськими засобами не проводилося. Патолофізіологічна основа ефективності адеметіоніну у хворих на НАЖХП полягає у його впливі на синтез фосфатіділхоліну та глутатіону [19]. За даними деяких клінічних досліджень, призначення

0,8-1,2 г/день в/в супроводжувалося нормалізацією показників цитолізу на 10-й день лікування зі стійкою нормалізацією трансамінază до 2-х міс.

**Альфа-ліпоева кислота (АЛК).** Вплив АЛК на систему цитохрому P450 вивчався тільки в поодиноких дослідженнях, за даними яких у присутності АЛК відбувається зниження активності мікросомальної монооксигеназної системи в цілому. У відношенні АЛК по 600 мг/добу протягом 3-х міс встановлено, що вона має плейотропну дію на весь організм, впливаючи на енергетичний, ліпідний (гальмує синтез холестерину, пригнічуючи вивільнення ВЖК із жирової тканини, що запобігає розвитку стеатозу гепатоцитів) і вуглеводний (знижує ІР, підсилює захват і утилізацію глюкози кліткою, підвищує чутливість клітинних рецепторів до інсуліну) види обмінів, має потужний антиоксидантний ефект, діючи безпосередньо на печінку, сприяє підвищенню детоксикуючих субстанцій у гепатоцитах (відновлює глутатіон) і поліпшенню морфологічних змін печінки [1, 2].

**Зменшення окислювального стресу.** Призначення токоферолу ацетату (вітамін Е) протягом 3-6 міс сприяє поліпшенню гістологічної картини у хворих на НАСГ, тому розглядається як терапія першої лінії НАЖХП. Токоферол (вітамін Е) в добовій дозі 200-400 МО призначається лише пацієнтам із підтвердженою біопсією НАСГ без ЦД. У дозі 800 МО/добу щоденно Токоферол сприяє поліпшенню гістологічної картини у хворих на НАСГ за даними біопсії, тому цей препарат слід розглядати як терапію першої лінії для вказаної групи пацієнтів [5].

Безумовно, для ширшого розуміння методів профілактики НАЖХП слід продовжувати подальші вивчення патогенетичних аспектів розвитку захворювання. На сучасному етапі профілактика НАЖХП є комплексним підходом, що відображається у своєчасному виключенні тригерних факторів і лікуванні захворювань, які призвели до розвитку стеатозу: відмова від алкоголю, раціоналізація харчування, зниження та стабілізація маси тіла, лікування ЦД, корекція дисліпідемічних розладів, зменшення доз або відміна препаратів, що викликали стеатоз печінки (антибіотиків, цитостатиків, гормонів тощо). Своєчасне виявлення НАЖХП і проведення заходів первинної та вторинної профілактики дозволить попередити її прогресування та зменшити відсоток тяжких форм захворювання.

Література

1. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. – М., 2011.

2. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. – 2014. – № 1. – С. 38-40.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. № 826. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».

4. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – ИТ «Ариал». – 2013. – С. 371.

5. Рекомендации AASLD – 2012 // HEPATOLOGY. – June 2012.

6. Andersen T., Glud C., Franzmann M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 12. – P. 234-239.

7. Angelo H., Paredes M.D., Dawn M., Torres M.D., Stephen A., Harrison M.D. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Role of Dietary Modification and Exercise // REVIEW. – Clinical Liver Disease. – 2012. – Vol. 1. – No. 4. – P. 117-118.

8. Chen S.M., Liu C.Y., Li S.R. et al. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound diagnosed nonalcoholic fatty liver disease // J. Chin. Med. Assoc. – 2008. – Vol. 71. – P. 551-558.

9. Dansinger M., Gleason J., Griggith J., Selker H.P., Schaefer E.J. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction // JAMA. – 2005. – № 93. – P. 43-53.

10. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G., Thoma C., Moore S., Taylor R. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss // Gut. – 2011. – № 60. – P. 1278-1283.

11. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // Hepatology. – 2009. – № 49. – P. 80-86.

12. Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M., Diehl A.M., Sallis J.F., Schwimmer J.B.; for NASH CRN Research Group. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – № 106. – P. 460-468.

13. Molloy J.W., Calcagno C.J., Williams C.D., Jones F.J., Torres D.M., Harrison S.A. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis // Hepatology. – 2012. – № 55. – P. 429-436.

14. Preedy V.R., Lakshman R., Srirajskanthan R., Watson R.R. Nutrition, Diet therapy, and the liver. – Taylor & Francis Group. – 2010. – P. 373.

15. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 121-129.

16. Ratzl V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose Ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. – 2011. – № 13 (5). – P. 1011-1019.

17. Ueland P.M. Cholin and betain in health and diseases. – J. Inherit. Metab. Dis. – 2011. – № 34. – P. 3-15.

18. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., Torres D.M., Shaw J., Contreras M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population using ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. – 2011. – № 140. – P. 124-131.

19. Integration of diet, exercise, and complementary medicine for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Abbreviation: MET, metabolic equivalent.

20. Paredes et al. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // REVIEW. – 2012.

Таблиця. Вплив деяких цитопротекторів на систему цитохрому P450 (А.В. Матвеев, 2013) [4]													
Назва	Ферменти системи цитохрому												
	CYP1A			CYP2A	CYP2B				CYP2C	CYP2E	CYP2D	CYP3A	CYP4A
	CYP1A1	CYP1A2	CYP1A6	CYP2A1	CYP2B1	CYP2B2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C11	CYP2E1	CYP2D6	CYP3A4
Адеметіонін	?										↑↓	?	
Антраль	?												
Бетаїн	?										↑		
Біцикллол									↓		↑	↓	
Глутаргін	?												
L	?												
Силімарин	?	↑	↑	?			↓	?	↓	?	↑↓	0	?
УДХК	↑	↑	?		↑	↑	?				↑	?	↑
Есенціальні фосфоліпіди	?												
Примітка: ↑ – індукуюча дія, ↓ – пригнічуюча дія, ↑↓ – спірні дані, 0 – ніякого впливу не виявлено.													



# Застосування бальної системи M-ANNHEIM при хронічному панкреатиті у коморбідності з цукровим діабетом в амбулаторній практиці

Хронічний панкреатит (ХП) – одна з найтяжчих нозологій сучасної гастроентерології з безліччю невирішених питань, що стосуються відсутності загальноприйнятої класифікації, ранньої діагностики, тяжкості перебігу захворювання, стійкості до традиційного лікування. Це, очевидно, пов'язано з тим, що ХП є поліетіологічним захворюванням, оскільки в його розвитку відіграють роль одночасно декілька причин [1]. Серед них найбільше значення мають зовнішні токсини, метаболічні зміни, імуніопосередковані фактори, вроджена й набута стриктура панкреатичної протоки тощо [2]. Відповідно до адаптованої клінічної настанови ХП від 2014 р. захворюваність на ХП у країнах Європи становить 4-8 випадків, а поширеність – 25 випадків на 100 тис. населення, за даними аутопсій – 0,3-0,4%. В Україні епідеміологічні показники захворюваності на ХП у 3-4 рази гірші, ніж в Європі, причому ХП набуває поширення. За даними досліджень, в Україні рівень захворюваності на патологію підшлункової залози (ПЗ) у 2012 р. становив 226 випадків, а поширеність – 2471 на 100 тис. населення. Така різниця в кількості хворих на ХП в Україні та інших країнах може бути пов'язана з гіпердіагностикою при встановленні діагнозу ХП, більш високим рівнем зловживання алкоголем, що є однією з основних причин розвитку цієї патології ПЗ, а також незбалансованим харчуванням.

При ХП пошкоджуються як секреторні, так і інкреторні відділи ПЗ, що на пізніх стадіях призводить до розвитку супутнього цукрового діабету (ЦД), перебіг якого при цій патології вивчений недостатньо. Він виникає у 10-90% хворих на ХП [5, 8]. Така значна різниця між даними літератури щодо частоти ЦД при ХП пов'язана з різною імовірністю розвитку ендокринних порушень при різних формах панкреатиту [4, 7]. Необхідно також враховувати, що розвитку ендокринних порушень може сприяти не тільки абсолютний дефіцит інсуліну, зумовлений деструкцією та склерозом інкреторного апарату, але й конституційна тканинна інсуліно-резистентність, яка зустрічається в популяції в 10-12% випадків (цей показник вищий у осіб з ожирінням). Цікавим є взаємозв'язок ожиріння і ХП у тому аспекті, що первинне ожиріння ускладнює перебіг ХП і подальший прогноз цього захворювання [8].

На сьогоднішній день залишаються не до кінця з'ясованими критерії оцінки тяжкості перебігу ХП та ХП із супутнім ЦД залежно від ступеня вираженості порушень екскреторної та інкреторної функції ПЗ. У світовій практиці для вивчення ступеня тяжкості ХП з успіхом використовуються бальна система M-ANNHEIM, яка враховує множинність факторів ризику розвитку ХП. Класифікація M-ANNHEIM передбачає виділення клінічних стадій ХП. Перебіг ХП розділяють на дві фази: безсимптомну і з наявністю симптомів. Остання фаза, у свою чергу, поділяється на стадії (I, II, III, IV). У кожній стадії є підстадії.

Діагноз ХП передбачає наявність типової клінічної картини (наприклад, рецидивні панкреатичні атаки, абдомінальний біль).

На основі цієї клініки розрізняють три форми ХП.

**Визначений ХП** – один або декілька з таких критеріїв:

- 1) кальцифікація ПЗ;
- 2) помірні або важкі зміни проток ПЗ (за Кембриджською класифікацією);
- 3) виражена постійна екзокринна недостатність ПЗ (наприклад,

стеаторея, яка значно зменшується при вживанні ферментних препаратів);

4) типова для ХП гістологічна картина.

**Ймовірний ХП** – один або декілька з таких критеріїв:

- 1) легкі зміни проток (за Кембриджською класифікацією);
- 2) псевдокіста – постійно наявна або рецидивна;
- 3) патологічні результати функціональних тестів (показники фекальної еластази-1, секретинного тесту, секретин-панкреозимінового тесту);
- 4) ендокринна недостатність (наприклад, патологічні результати тесту толерантності до глюкози).

**Пограничний ХП** – це ХП з типовою клінічною картиною панкреатиту, але за відсутності критеріїв ймовірного та визначеного ХП. Ця форма підозрюється при розвитку першого епізоду гострого панкреатиту в разі наявності таких факторів:

1) спадковий анамнез захворювань ПЗ (наприклад, інші члени родини також хворіли на рак ПЗ, гострий панкреатит);

2) мають місце фактори ризику M-ANNHEIM.

**Алкогольний панкреатит** – додатково до критеріїв визначеного, ймовірного або пограничного ХП потребує наявності одного з таких факторів:

- 1) надмірне у великих дозах вживання алкоголю в анамнезі (для чоловіків >80 г/день протягом декількох років; для жінок дещо менші дози);
- 2) надмірне вживання алкоголю в анамнезі (20-80 г/день протягом декількох років);
- 3) помірне вживання алкоголю в анамнезі (менше 20 г/день протягом декількох років).

Критерії візуалізації ПЗ перейшли до M-ANNHEIM з Кембриджської класифікації. Кембриджська класифікація містить чіткі і зрозумілі критерії для опису сумнівних, легких, помірних і важких змін, які виявляються за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Тут же враховуються результати комп'ютерної томографії й банального ультразвукового дослідження (УЗД). Класифікація M-ANNHEIM

також включає бальну систему для визначення індексу та відповідного ступеня тяжкості захворювання [10]. Багатофакторна класифікація M-ANNHEIM проста, об'єктивна, точна, не потребує застосування багатьох інвазивних діагностичних методів, враховує етіологію, стадію захворювання, а також тяжкість клінічного перебігу, що відкриває перспективи більш широкого застосування в практиці сімейного лікаря.

**Мета дослідження** – оцінити ступінь тяжкості перебігу ХП за класифікацією M-ANNHEIM з урахуванням наявності інкреторної недостатності підшлункової залози.

## Матеріали та методи

Було обстежено 112 хворих з діагнозом ХП, причому в 77 з них ХП ускладнювався ЦД. Загальний середній вік – 49,9±2 роки. Середній вік хворих з ХП становив 45,3±3,4 року, а з ХП і ЦД – 53,6±2,2 року. Діагноз ХП та ЦД верифікували згідно із загальноприйнятими в клініці критеріями [6].

Тяжкість перебігу ХП оцінювалася за системою M-ANNHEIM з урахуванням клінічної стадії, індексу та ступеня тяжкості. При цьому було проаналізовано наявність екскреторної та інкреторної панкреатичної недостатності, структурних змін ПЗ за даними УЗД і копрограми, рівнем глікозилюваного гемоглобіну в крові, кількістю ускладнень. Копрограма оцінювалася на предмет збільшення кількості м'язових волокон, перетравлюваної рослинної клітковини, жирних кислот, нейтрального жиру, лейкоцитів, появи слизу, яєць гельмінтів. Кожна патологічна ознака оцінювалася як 1 бал. Достовірність відмінностей середніх величин оцінювали за U-критерієм Манна – Вітні (p<0,05).

## Результати та обговорення

Пацієнтів було розділено на 2 групи: хворі на ХП та ХП із супутнім ЦД. За класифікацією M-ANNHEIM, усі пацієнти належали до діагностичної категорії «визначений ХП». Із 112 досліджуваних пацієнтів 38,10% мали II В, 7,14% – II С, 45,24% – III А та 9,52% – III В клінічну стадію.



Л.С. Бабінець

Вивчення больового синдрому в досліджуваних пацієнтів виявило, що в 42,11% хворих на ХП біль втамовувався при прийомі анальгетиків (2 бали). У 52,63% біль мав періодичний характер, що відповідало 3 балам. У певні періоди болю не було незалежно від наявності або відсутності медикаментозного лікування. У 5,26% хворих біль відповідав одночасно 2 та 3 балам. У 30,43% пацієнтів з ХП, ускладненим ЦД, біль вщухав після прийому анальгетиків (2 бали), а у 69,57% біль виникав періодично, що відповідало 3 балам. Контроль болю оцінювався за класифікацією M-ANNHEIM в 1 бал в усіх хворих (100%), оскільки всі пацієнти отримували ненаркотичні анальгетики.

Хірургічне лікування у групі хворих на ХП проводилося 10,53%, а у хворих на ХП з супутнім ЦД – 30,43%, причому двом з них було зроблено повторні операції.

У більшості хворих на ХП з супутнім ЦД (52,17%) спостерігалася доведена екзокринна недостатність, яка відповідала 2 балам, у 47,83% – помірна екзокринна недостатність, яка не потребувала замісної ферментної терапії (1 бал). Серед хворих на ХП 84,21% мали доведену (2 бали) та 15,79% – легку (1 бал) екзокринну недостатність. Хворих без недостатності функцій ПЗ у дослідженні не було.

Ендокринна недостатність оцінювалася за відсутністю чи наявністю ЦД і виявлена у 100% пацієнтів з ХП із супутнім ЦД.

За даними УЗД, у 73,68% хворих з ХП спостерігалася зміна у структурі ПЗ, які відповідали легкому ступеню тяжкості (2 бали за M-ANNHEIM), у 21,06% – помірному (3 бали). Значні зміни в структурі ПЗ було виявлено у 5,26% хворих, що відповідало тяжкому ступеню (4 балам). У хворих на ХП із супутнім ЦД зміни були виражені більшою мірою. Зокрема, у 43,48% зміни у структурі ПЗ



Таблиця 1. Динаміка змін копрограми, даних УЗД та рівня глюкози в крові у хворих на ХП та ХП, ускладнений ЦД		
Лабораторно-інструментальний показник	Група хворих на ХП	
	ХП (n=35)	ХП+ЦД (n=77)
Копрограма, бали	4,73±0,14	5,45±0,18*
УЗД, бали	4,05±0,3	5,21±0,23*
Глікозильований гемоглобін, %	5,15±0,19	7,13±0,36*
* Достовірність різниці показників у групі ХП+ЦД стосовно таких у групі ХП (p<0,05).		

відповідали легкому ступеню тяжкості (2 бали), у 56,52% – помірному (3 бали). Серед хворих на ХП та ХП на тлі ЦД виявлялися ускладнення, відповідно, у 3-х проти 4-х.

Було виявлено 73,68% хворих на ХП з помірним (В) і 26,32% – із середнім (С) ступенем тяжкості за класифікацією М-ANNHEIM. Проте серед хворих на ХП і ЦД було виявлено 8,7% з помірним (В) ступенем тяжкості, 69,56% – із середнім (С), 13,04% – з вираженим (D) та 8,7% – з тяжким (Е).

Аналіз даних копрограми, УЗД та рівня глікозильованого гемоглобіну виявив низку змін (табл. 1). У хворих на ХП із супутнім ЦД зміни копрограми були достовірно більш значущими, ніж у хворих без ЦД: 5,45±0,18 проти 4,73±0,14 бала. Аналогічна тенденція спостерігалася щодо змін за критеріями УЗД у балах: 5,21±0,23 проти 4,05±0,3 бала. Рівень глікозильованого гемоглобіну у хворих з ЦД (7,13±0,36 ммоль/л) суттєво перевищував такий у хворих на ХП без інкреторної недостатності (5,15±0,19 ммоль/л).

При проведенні кореляційно-регресійного аналізу було виявлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості ХП за М-ANNHEIM і змінами копрограми (r=0,67; p<0,001), критеріями УЗД (r=0,54; p<0,01), рівнем глікозильованого гемоглобіну (r=0,66; p<0,001).

Отримані результати свідчать про те, що застосування бальної системи дозволяє провести кількісну, а не тільки описову оцінку тяжкості стану пацієнта з ХП за класифікацією М-ANNHEIM, що має важливе значення в умовах реформування закладів охорони здоров'я в Україні, зокрема їх первинної ланки. Це дасть змогу медичним працівникам, а також страховим компаніям, лікарняним касам та іншим фондам, які фінансують лікування пацієнта, об'єктивно підійти до вибору діагностичного алгоритму, технологій лікування, оцінки його ефективності в динаміці та фінансового забезпечення. Кількісні критерії класифікації М-ANNHEIM прості в застосуванні. Вони легко можуть бути внесені в цифровий паспорт здоров'я, що забезпечить об'єктивне динамічне спостереження за станом пацієнта, своєчасність проведення не тільки лікувальних, але й профілактичних програм в умовах диспансеризації та поточного нагляду. Це доведено їх застосуванням у клінічній практиці. Тісний кореляційний зв'язок ступеня тяжкості ХП за класифікацією М-ANNHEIM з об'єктивними

критеріями хронічного ураження підшлункової залози свідчить про його високу інформативність – саме в цьому полягає новизна нашого дослідження. Таким чином, впровадження класифікації М-ANNHEIM у практичну діяльність сімейного лікаря є важливим інструментом об'єктивізації стану пацієнта в умовах його амбулаторного чи стаціонарного лікування, що має важливе значення при запровадженні страхової медицини.

**Висновки**

1. Наявність інкреторної недостатності ПЗ у вигляді ЦД достовірно ускладнювала клінічний перебіг ХП за бальною системою М-ANNHEIM, який корелював зі змінами копрограми (r=0,67; p<0,001), критеріями УЗД (r=0,54; p<0,01), рівнем глікозильованого гемоглобіну (r=0,66; p<0,001).

2. У хворих на ХП із супутнім ЦД ступінь тяжкості захворювання був більш вираженим, ніж при ХП без інкреторної недостатності: середній ступінь тяжкості (С) переважав у 69,56% пацієнтів 2-ої групи проти 26,32% 1-ої, з'явилися випадки вираженого та тяжкого ступеня.

3. Вважаємо за доцільне рекомендувати застосування бальної системи М-ANNHEIM у гастроентерологічних і терапевтичних закладах та практиці сімейного лікаря.

**Література**

1. Бабінець Л.С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2003. – № 7 (2/1). – С. 444-445.
2. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.47 / Москва. – 2009. – 24 с.
3. Губергриц Н.Б. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) М-ANNHEIM / Н.Б. Губергриц // Вестник Клуба панкреатологов 2008. – № 1 (2). – С. 10-25.
4. Губергриц Н.Б. Панкреатогенный сахарный диабет / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова и др. // РЖГГК. – 2007. – № 6. – С. 11-16.
5. Ребров А.П. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор) / А.П. Ребров, М.А. Куницына, Е.И. Кашкина, Е.Е. Архангельская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 862-867.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – 11-те вид. доп. і перероб. – Вінниця, 2011. – 511 с.
7. Meier J.J. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans / J.J. Meier, B.A. Menge, T.G. Breuer and oth. // Diabetes 2009. – P. 595-603.
8. Niebisz-Cieslak A.B. Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome / A.B. Niebisz-Cieslak, W. Karnafel // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2010. – Vol. 120, № 8. – P. 255-263.
9. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter and oth. // Diabetologia 2010. – P. 43-47.
10. Schneider A. The M-ANNHEIM – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease / A. Schneider, J.M. Lohr, M.V. Singer // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 101-119.



*Передилата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Здоров'я України»!  
За передплатними індексами:*

Здоров'я України®  
«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»  
**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»  
**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»  
**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»  
**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»  
**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»  
**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»  
**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»  
**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»  
**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»  
**86683**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»  
**49561**

НАШ САЙТ:  
*www.health-ua.com*

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день



Додає  
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ  
ДІАГНОСТИЦІ

**В.С. Копча**, д. мед. н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **О.Я. Кадубець**, Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

# Сучасна лабораторна діагностика вірусних гепатитів

**Як відомо, основою лабораторної діагностики вірусних гепатитів є знання про їх збудників і реплікацію, інформація про появу і зникнення маркерів інфікування, а також сучасні імунохімічні та молекулярно-біологічні методи детекції антигенів, антитіл і нуклеїнових кислот.**

Продовження. Початок у № 1.

## Лабораторна діагностика гепатиту С

Відкриття у 1989-1991 рр. збудника гепатиту С (ГС) – HCV – стало можливим завдяки методам молекулярної біології. Спочатку шляхом клонування із сироватки пацієнтів із патологією, що класифікувалась як «гепатит ні А, ні В», дослідники отримали вірусний геном, потім була встановлена і структура самого вірусу.

Фізико-хімічні властивості HCV дозволили віднести його до родини флавівірусів. Геном HCV представлений одноланцюговою РНК, яка складається з 10 тис. нуклеотидних основ. Вони утворюють регіони, які кодуєть 3 структурні білки (серцевинний, або ядерний – core protein, а також два глікопротеїни оболонки E1, E2/NS1 – envelope protein) і 4 неструктурні – ферменти, що задіяні у реплікації вірусу (зокрема, NS2, NS3-протеаза/геліказа, NS4, NS5 – РНК-полімераза) (рис.). До кожного із цих білків виробляються антитіла, що циркулюють у крові.

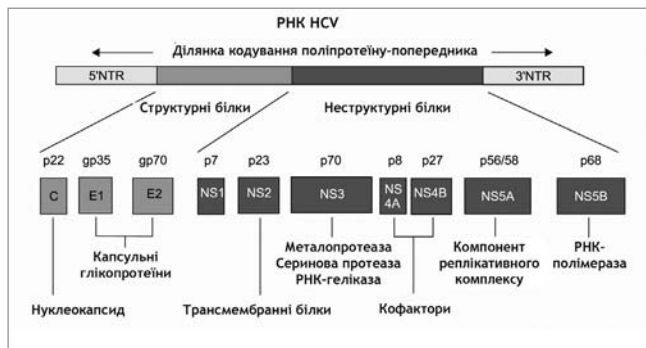


Рис. Геном вірусу гепатиту С

Особливістю HCV є надзвичайно висока гетерогенність його геному. Аналіз нуклеїнових кислот РНК HCV різних ізолятів виявив істотні відмінності в їх первинній структурі. На підставі цих даних була розроблена класифікація HCV, що виділяє 6 генотипів вірусу (1-6), які, у свою чергу, підрозділяються на субтипи, що позначаються буквами латинського алфавіту (нині їх описано понад 90). Вважається, що для клінічної практики необхідно розрізняти такі генотипи HCV: 1a, 1b, 2a, 2b і 3a. На території України переважають генотипи 1b і 3a. Перехресного імунітету ці серотипи не дають.

Оскільки у випадку ГС концентрація вірусу є вкрай низькою, а його антигени не доступні для виявлення за допомогою сучасних індикаційних тестів, лабораторна діагностика ГС проводиться з використанням сучасних методів молекулярної біології. У зв'язку із цим зусилля дослідників зосереджені на виявленні антитіл до різних антигенних компонентів вірусу, що може сигналізувати про його наявність. Роль антигенів виконували білки, що кодується структурною і неструктурною зонами РНК HCV. Ці білки отримані за допомогою рекомбінантної технології (поліпептиди C22-3, C33c, C100-3, C200, NS5, S-1-1).

Таким чином, лабораторна діагностика ГС базується на виявленні серологічних маркерів HCV: антитіл до HCV (сумарних анти-HCV класів IgM, IgG) методом ІФА та РНК HCV методом ПЛР. Ще один важливий елемент діагностики – встановлення генотипу HCV.

- Пацієнтам з підозрою на гостру або хронічну HCV-інфекцію насамперед показане визначення сумарних анти-HCV.
- ПЛР з метою виявлення РНК HCV рекомендована:
  - пацієнтам з позитивним тестом на анти-HCV;
  - особам, яким планується призначення протівірусної терапії (у цього контингенту застосовується кількісна ПЛР для з'ясування початкового значення вірусного навантаження – РНК HCV);
  - хворим з імуносупресією, у яких мають місце ознаки патології печінки і негативний результат на анти-HCV.
- Визначення генотипу HCV показане усім пацієнтам до початку протівірусної терапії з метою вибору дози препаратів, тривалості лікування і прогнозування його ефективності.

Дотепер розроблено 4 покоління тест-систем для виявлення анти-HCV за допомогою ІФА, проте представники першого

покоління наразі не використовуються через низьку чутливість.

РНК HCV є показником активної реплікації HCV і найбільш раннім маркером інфекції. Вона може бути виявлена методом ПЛР вже через 1-2 тиж після інфікування, незадовго до підвищення рівня сироваткових трансаміназ. Методом ІФА анти-HCV виявляються до 5-6-го тижня після початку гепатиту у 80% випадків і до 12-го тижня в 90% осіб. Виявлення анти-HCV має принципове значення передусім в організації скринінгових обстежень, оскільки дозволяє запідозрити наявність ГС та характеризується відносно низькою вартістю обстеження.

Важливо, що маркером гострої стадії інфекційного процесу (первинного інфікування або реактивації) є виявлення анти-HCV класу IgM, які з'являються через 4-6 тиж після інфікування і зберігаються до 5-6 міс при первинному інфікуванні. Рівень IgM може повторно підвищуватися під час наступної реактивації інфекції.

Анти-HCV класу IgG з'являються на 11-12-му тижні після інфікування, досягають максимальної концентрації до 5-6-го міс і зберігаються в крові на постійному рівні протягом усього періоду хвороби і в фазу реконвалесценції, потім він поступово знижується до мінімальних значень, анти-HCV класу IgG можуть бути присутніми довічно.

Як маркер давності інфікування HCV розглядається авідність IgG до зазначеного вірусу. Так, низька авідність вказує на нещодавнє інфікування HCV (за 3-4 міс до тестування), висока – про інфікування у більш ранні терміни. При визначенні анти-HCV у деяких випадках реєструються псевдонегативна і псевдопозитивна реакції. Псевдонегативні результати виявлення антитіл можуть фіксуватися в пацієнтів з ослабленим імунітетом (ВІЛ-інфікованих), хворих з нирковою недостатністю, а також на тлі есенціальної змішаної криоглобулінемії; псевдопозитивні – при аутоімунних захворюваннях, вузиковому поліартеріїті, за наявності ревматоїдного фактора, гіпергаммаглобулінемії, парепротейнемії, при пасивній передачі антитіл.

Для розмежування псевдопозитивних зразків і тих, які дійсно містять антитіла до HCV, розроблені додаткові тести: рекомбінантний імуноблотинг, визначення спектру білків анти-HCV. Імуноблотингові стандартні антигени дозволяють виключити неспецифічний результат, отриманий методом ІФА, проте візуальна оцінка імуноблотингових смуг може бути неоднозначною в різних діагностичних центрах. У мережі лабораторій «Сінево» використовуються твердофазні імуноферментні тест-системи, що засновані на визначенні антитіл до окремих вірусних антигенів (core, NS3, NS4ab, NS5a) та забезпечують отримання достовірних результатів.

Золотим стандартом діагностики ГС і підтвердженням позитивних результатів анти-HCV є виявлення РНК HCV за допомогою ПЛР у якісному і кількісному варіантах. РНК HCV виявляється у крові вже через 5 діб після інфікування, тобто задовго до появи антитіл до HCV. Чутливість методів визначення РНК HCV підвищується з кожним роком і нині сягає 10-15 МО/мл крові. За таких обставин необхідність якісного визначення РНК HCV поступово відходить на другий план. Усі сучасні молекулярні методи діагностики РНК HCV мають чутливість на рівні 98-99%.

Встановлення генотипу HCV здійснюється з епідеміологічною метою і в клінічній практиці для прогнозування ефективності лікування та визначення його тривалості. В Україні найбільш розповсюдженими є генотипи HCV 1a і 1b, рідше зустрічається третій, інші варіанти виявляються вкрай рідко. Приблизно у 5% випадків не вдається ідентифікувати генотип, що може зумовлюватись низьким вірусним навантаженням і дуже високою мінливістю геному вірусу.

## Лабораторна діагностика гепатиту D

Вірус гепатиту D (ГД) – HDV – є дефектним, він містить односпірально РНК. Для реплікації капсульних білків йому необхідна допомога HBV.

HDV не належить до жодної з відомих родин вірусів тварин, за своїми властивостями HDV найбільш подібний до віроїдів і вірусів-сателітів, асоційованих з вірусами рослин.

Лабораторна діагностика здійснюється шляхом виявлення серологічних маркерів HDV включно з наявністю антигену, антитіл до нього і РНК HDV.

Виявлення антигену HDV і РНК HDV в сироватці крові або тканині печінки свідчить про активний ГД, проте ці маркери можуть не визначатися в сироватці хворих на фульмінантний ГД.

Маркером активної реплікації HDV також є анти-HDV класу IgM. Серологічні маркери ГД залежать від того, як саме відбулося інфікування – у вигляді коінфекції з вірусом гепатиту В (HBV; у більшості хворих патологія має гострий перебіг і завершується одужанням) або суперінфекції у пацієнтів з хронічним ГВ (характерний більш тяжкий перебіг, ніж у разі коінфекції, у 10% випадків розвивається фульмінантний гепатит).

При коінфекції в більшості випадків анти-HDV класів IgM та IgG виявляються протягом захворювання. Після одужання титр анти-HDV зазвичай знижується до практично невизначуваних рівнів, серологічні маркери того, що людина колись була інфікована HDV, відсутні.

Антиген HDV визначається лише у 25% хворих і зазвичай зникає разом з HBsAg. При суперінфекції у пацієнтів з хронічним ГВ серологічна картина має такі характерні особливості:

- титр HBsAg знижується до моменту появи антигену HDV у сироватці;
- антиген HDV і РНК HDV продовжують визначатися в сироватці, оскільки на відміну від випадків коінфекції у більшості (70-80%) пацієнтів із суперінфекцією ГД розвивається хронічна інфекція;
- реєструються високі титри антитіл (анти-HDV) як класу IgM, так і IgG, що зберігаються невизначено довго.

Серологічні маркери HDV визначають за допомогою ІФА і РІА, а РНК HDV – методом ПЛР. Зарубіжними промисловими біотехнологічними підприємствами випускаються діагностичні набори, що включають усі необхідні компоненти й реактиви для виконання тесту.

У діагностичних препаратах використовують дельта-антиген, отриманий з печінки бакаків, інфікованих HDV в експериментальних умовах; антиген, виділений з печінки загинувших носіїв HDV; дельта-антиген, одержаний генно-інженерним способом.

## Лабораторна діагностика гепатиту E

Збудник гепатиту E (ГЕ) – HEV, сферичний вірус, позбавлений зовнішньої оболонки, що містить односпірально РНК.

При встановленні діагнозу ГЕ в кожному випадку необхідно враховувати ряд діагностичних аргументів:

- наявність у хворого симптомокомплексу гострого та, імовірно, інфекційного гепатиту;
- достовірне виключення етіологічної ролі вірусу гепатиту А (HAV) і HBV, що ґрунтується на негативних результатах серологічних тестів (анти-HAV класу IgM та анти-HBc класу IgM);
- ретельний аналіз даних епідеміологічного анамнезу включно з вказівками на нещодавнє відвідування ендемічних регіонів;
- дослідження (за можливості) фекалій хворого на присутність HEV методом імуноелектронної мікроскопії, ПЛР.

Існують діагностичні методи, засновані на застосуванні реакції імунофлуоресценції для визначення антигену HEV у фекаліях та ІФА для виявлення антитіл до HEV (анти-HEV класів IgM та IgG).

Наявність анти-HEV класу IgM досить часто спостерігається в сироватках пацієнтів з ГЕ в гострій стадії захворювання і в період ранньої реконвалесценції. Виявлення анти-HEV класу IgG свідчить про перенесений у минулому ГЕ. У рамках діагностики ГЕ визначають також РНК HEV.

У сучасних умовах лікар може користуватися послугами великої кількості лабораторій, які виконують зазначені дослідження. Однак нерідко доводиться стикатися як з псевдопозитивними, так і з псевдонегативними результатами через об'єктивні (широкий асортимент і різна якість тест-систем) і суб'єктивні (наприклад, помилка лаборанта) причини. Тому вкрай важливого значення набувають висока стабільність, достовірність і повторюваність наданих результатів.

Наш досвід дозволяє стверджувати, що на сьогодні лабораторними закладами, що гарантовано забезпечують стабільність і відтворюваність даних, а отже, заслуговують на довіру, є «Сінево» – європейська мережа медичних лабораторій в Україні.

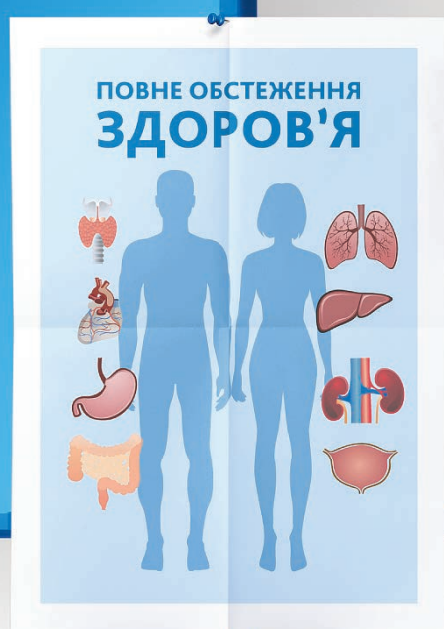
Список літератури знаходиться в редакції.



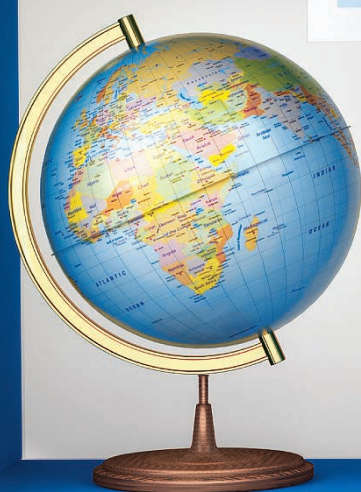


# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**20000**  
**ЛІКАРІВ**



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн-сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно  
з усіх номерів

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

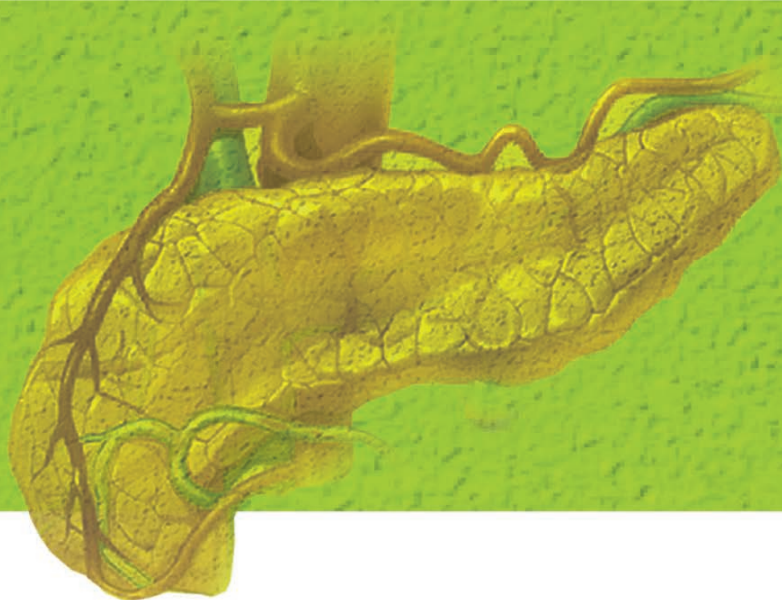
 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



# Пангрол® 10000

# Пангрол® 25000

Порошок з підшлункових залоз свиней



«Ефективний ферментний препарат,  
який відповідає сучасним вимогам»<sup>1</sup>



Сучасний поліферментний препарат<sup>1</sup>



Високий вміст панкреатичних ферментів в оптимальному співвідношенні<sup>1</sup>



Містить свинячий панкреатин<sup>2</sup>



Без жовчі<sup>2</sup>



UA\_Pangrol-04-2015\_V1\_Print. Затверджено до друку 20.04.2015.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

## Інструкція для медичного застосування препарату (скорочена) ПАНГРОЛ® 10000/ПАНГРОЛ® 25000

### Склад лікарського засобу:

діюча речовина:

Пангрол® 10000 має ліполітичну активність 10000 ОД Є.Ф., амілолітичну активність 9000 ОД Є.Ф., протеолітичну активність 500 ОД Є.Ф.;

Пангрол® 25000 має ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., амілолітичну активність 22500 ОД Є.Ф., протеолітичну активність 1250 ОД Є.Ф.

**Лікарська форма.** Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками.

### Показання для застосування.

Недостатність екзокринної функції підшлункової залози у дорослих і дітей, яку спричиняють різні захворювання, у тому числі нижченаведені: хронічний панкреатит; муковісцидоз; панкреатектомія; гастроектомія; рак підшлункової залози; операції з накладанням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеро-стомія за Білльотом II); обструкція панкреатичної або загальної жовчної протоки (наприклад пухлиною); синдром Швахмана-Даймонда; гострий панкреатит з моменту переведення хворого на ентеральне харчування та інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину, виробленого з підшлункових залоз свиней, або до інших компонентів препарату. Відома гіперчутливість до м'яса свиней.

**Спосіб застосування та дози (скорочена, дивись повну інструкцію з медичного застосування).**

Дозування препарату визначається індивідуально для кожного пацієнта залежно від ступеня порушення травлення та складу їжі. Для індивідуального підбору дози існує два види дозування препарату – Пангрол® 10000 та Пангрол® 25000.

Рекомендована початкова доза становить 10000-25000 ОД Є. Ф. на прийом їжі, для чого застосовують 1-2 капсули препарату Пангрол® 10000 (10000-20000 ОД Є.Ф. ліпази) або 1 капсулу препарату Пангрол® 25000 (25000 ОД Є.Ф. ліпази).

**Побічні ефекти.** Розлади травного тракту. Часто: метеоризм, блювання, запор.

Повний перелік побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату від 20.11.14 № 873

**Р.П. № UA/6763/01/01 Пангрол® 10000, № UA/6763/01/02 від 20.11.14 № 873 Пангрол® 25000.**

**Виробник:** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина

**Категорія відпуску.** Без рецепта

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату від 20.11.14 № 873 Р.П. № UA/6763/01/01 Пангрол® 10000, № UA/6763/01/02 від 20.11.14 № 873 Пангрол® 25000.

**Представництво виробника в Україні** – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

**Адреса:** м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

1. Адаптовано з Ткач С.М. Современные стратегии ведения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. // Здоровье Украины. Вересень 2013. 32-34

2. Інструкція для медичного застосування препарату Пангрол® 10000/Пангрол® 25000



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**