



№ 3 (41)

вересень 2016 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635

Здоров'я[®] України[©]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



Член-корреспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**Злоупотребление алкоголем
и заболевания органов
пищеварения:
медико-социальные
аспекты проблемы**

Читайте на сторінці **16**

Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

**Современные методы
бариатрической эндоскопии**

Читайте на сторінці **29**

Доктор медицинских наук,
профессор
Олег Шадрин

**Сучасні підходи
до діагностики та лікування
гастроєзофагеальної
рефлюксної хвороби
у дітей**

Читайте на сторінці **26**

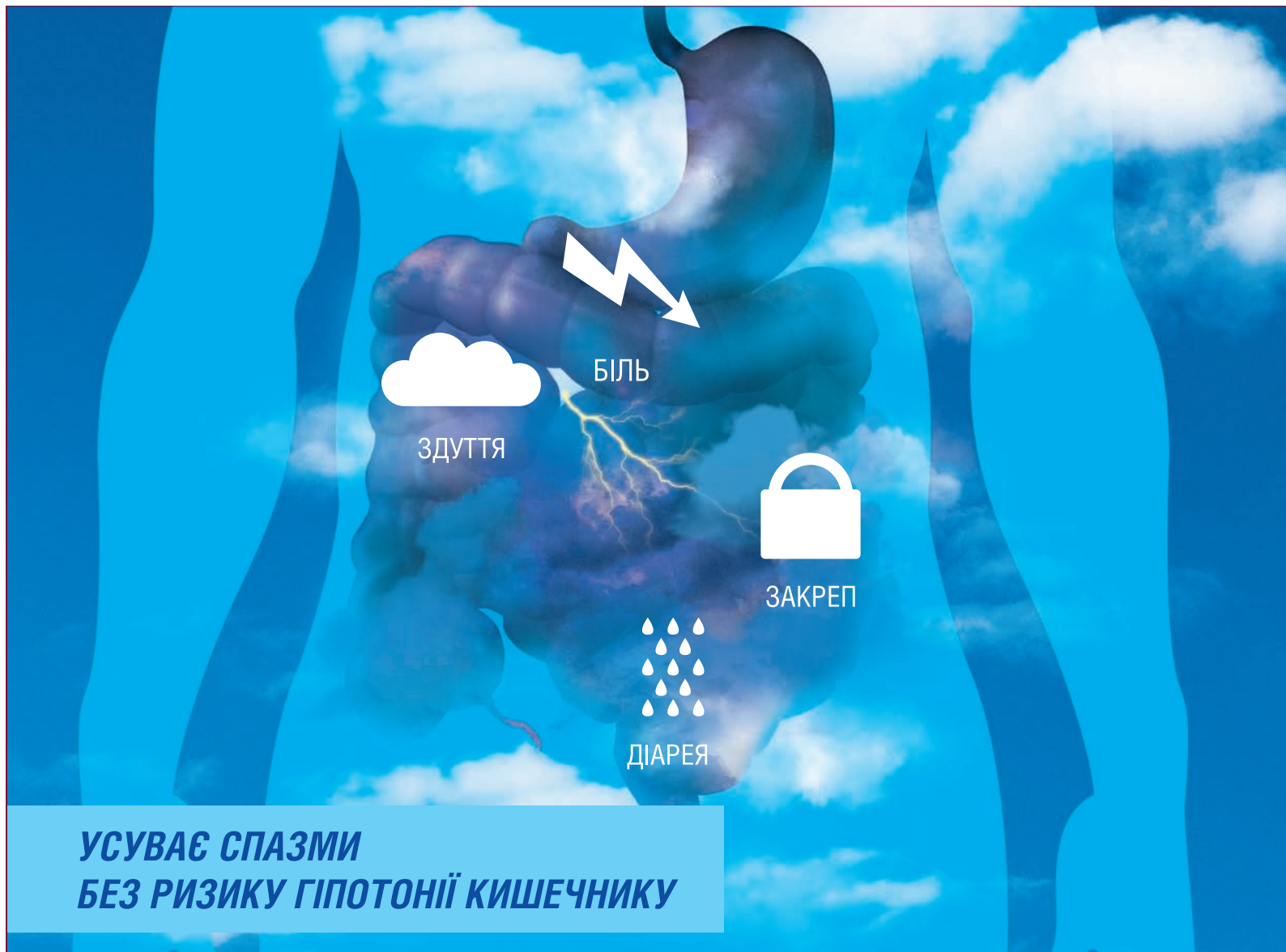
Доктор медицинских наук,
профессор
Марина Щербинина

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

Читайте на сторінці **38**

Доктор медицинских наук,
профессор
Юрій Степанов

**Дискінезії жовчовивідних
шляхів у хворих на виразкову
хворобу дванадцятипалої
кишки: можливості
медикаментозної корекції**

Читайте на сторінці **8**

**УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ**

Р.П. № UA772501/01 від 01.02.2013 р. до 01.02.2018 р.



Меверин[®]

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

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мевеверин. Код АТХ А03А А04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 10 років:

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

Протипоказання.

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

Побічні реакції.

Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. **Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:** кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання. **Порушення з боку імунної системи:** гіперчутливість (анафілактичні реакції).

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

Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

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

Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 29.08.2016 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



Т-Тріомакс

морфолінієва сіль тіазотної кислоти

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



Т-Тріомакс Р.П.: № UA 13848/01/01

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

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Спосіб застосування та дози.

Гострий інфаркт міокарда, хронічний гепатит з вираженою активністю процесу. Препарат застосовувати у перші 5 днів внутрішньом'язово у дозі 50 мг 2-3 рази на добу або внутрішньовенно повільно зі швидкістю 2 мл/хвилину у дозі 100 мг 1 раз на добу, або внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 20-30 крапель/хвилину у дозі 100 мг 1 раз на добу, розчиняючи у 150-250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. З 3'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'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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ

50/100
КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹

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

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва 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 урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою 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 підбер'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: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

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

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ЛІМЗЕР

+ Домперидон 30 мг
+ Омепразол 20 мг

**ПРАЦЮЄ
ЦІЛОДОБОВО!**

**ЗНОВУ
В
УКРАЇНІ!**



Р.П. МОЗ України UA/6148/01/01 від 20.04.2012 р.



**ШВИДКЕ УСУНЕННЯ
НЕПРИЄМНИХ
СИМПТОМІВ ДИСПЕПСІЇ**

Є.С. Сірчак, д. мед. н., професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Функціональна диспепсія у призмі Римських критеріїв IV

Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології. Як свідчить світова статистика, функціональна диспепсія (ФД) є четвертим за частотою діагнозом, який установлюють сімейні лікарі, терапевти за результатами первинного огляду пацієнтів.

У країнах Західної Європи частота синдрому диспепсії серед дорослого населення коливається від 25-28% до 43-52% (Данія, Швеція, Норвегія, Велика Британія). Результати популяційних досліджень указують на те, що симптоматична диспепсія частіше визначається у жінок (55-60%), ніж у чоловіків (40-45%). При цьому тільки в 33-40% випадків диспептичні прояви пов'язані з хронічними захворюваннями ШКТ («органічна диспепсія»), а в 60-67% виставляється діагноз ФД. Незважаючи на таку поширеність у популяції, не повністю розкриті етіопатогенетичні механізми ФД, до цього часу існують труднощі у верифікації діагнозу, що лежить в основі недостатньої ефективності проведеної терапії [1, 2, 4].

Сучасна концепція про синдром диспепсії та його варіанти особливо активно почала розроблятися протягом останніх 30 років. У 1988 р. в Римі під час Всесвітнього конгресу гастроентерологів з ініціативи його учасників був створений постійно діючий Робочий комітет (Working Team Committee) із вивчення функціональних захворювань ШКТ, який очолив професор D.A. Drossman (США), а в рамках цього комітету сформована Міжнародна робоча група з удосконалення діагностичних критеріїв функціональних розладів ШКТ (голова — професор N.J. Talley, Австралія). У Римських критеріях I (1988), II (1999) і III (2006) послідовно переглядалися й уточнювалися поняття ФД і її симптомів, а також діагностичні критерії та лікування на основі результатів сучасної доказової медицини [2].

У травні 2016 р. в Сан-Дієго проходив черговий Американський гастроентерологічний тиждень. Однією з головних подій цього великого наукового форуму стало представлення нових Римських критеріїв IV (2016) функціональних розладів ШКТ, які тепер рекомендовано називати розладами взаємодії між головним мозком і ШКТ (disorders of gut-brain interaction).

Відповідно до Римських критеріїв IV (2016) розрізняють два варіанти диспепсії [6, 7]:

- вторинну диспепсію (при виразковій хворобі, пухлинах шлунка тощо);
- функціональну диспепсію.

У Римських критеріях III виділяли також 2 види диспепсії: «органічну» та «функціональну».

Визначення ФД (Римські критерії IV): скарги, що входять у поняття ФД, мають тривати останні 3 міс при загальній тривалості 6 міс і «спричиняти занепокоєння» (bothersome) у пацієнта. Обов'язковою умовою постановки діагнозу ФД має бути відсутність органічних захворювань.

Симптоми, що входять у поняття ФД (Римські критерії IV):

- відчуття переповнення в надчеревній ділянці;
- раннє насичення;
- біль і відчуття печії в епігастрії.

Якщо в Римських критеріях III «спричиняють занепокоєння» відносилося лише до «відчуття переповнення», то тепер, відповідно до нових критеріїв, відноситься до всіх симптомів ФД.

Основні клінічні варіанти ФД (Римські критерії IV):

- постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС);
- синдром епігастрального болю (СЕБ).

Постпрандіальний дистрес-синдром характеризується наявністю таких скарг, як відчуття переповнення в надчеревній ділянці і раннє насичення, що відмічаються «більше 3 разів на тиждень» і завжди виникають після прийому їжі.

У Римських критеріях III для постановки діагнозу ПДС симптоми мали з'являтися «декілька разів на тиждень».

Синдром епігастрального болю характеризується наявністю таких симптомів, як біль і відчуття печії в епігастрії, що спостерігаються «принаймні 1 раз на тиждень» і можуть виникати після прийому їжі, зникати після прийому їжі або відзначатися натщесерце.

У Римських критеріях IV підкреслено, що такі ознаки, як персистуюче блювання, зникнення клінічних симптомів після випорожнення кишечника, біль у правому підребер'ї, не характерні для ФД.

Суттєвим слід вважати і доповнення про те, що у хворих на ФД часто спостерігаються такі симптоми, як печія, відрижка, нудота, відчуття здуття в епігастрії.

Раніше, відповідно до Римських критеріїв III, при виявленні, наприклад, у хворого з ПДС нудоти і відрижки потрібно було виставити такий діагноз: «Синдром функціональної диспепсії: постпрандіальний дистрес-синдром. Синдром неспецифічної надмірної відрижки. Синдром хронічної ідіопатичної нудоти».

Зараз, відповідно до нових Римських критеріїв IV, лікар може розглядати нудоту і відрижку як «можливі додаткові ознаки» (possible adjunctive features) ФД.

У Римських критеріях IV також указано на те, що різні варіанти ФД (ПДС і СЕБ) можуть поєднуватися між собою, а також із гастроентерофагальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) і синдромом подразненого кишечника (СПК).

Патогенез ФД, як підкреслюється в нових Римських критеріях IV, є комплексним і включає низку патофізіологічних факторів. До них насамперед відносяться [5]:

- 1) порушення евакуаторної функції шлунка (сповільнене випорожнення у 25-35% хворих і прискорене менш ніж у 5% пацієнтів із ФД). Виражене сповільнення, що супроводжується

блюванням і втратою апетиту, є характерним уже для гастропа-
резу;

- 2) розлади акомодатії шлунка (здатність фундального відділу розслаблятися після прийому їжі) спостерігаються приблизно у 1/3 пацієнтів із ФД (частіше за постінфекційного перебігу ФД);

- 3) у хворих на ФД часто виявляється гіперчутливість шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) до розтягнення, а також до соляної кислоти і ліпідів;

- 4) у Римських критеріях IV наводиться і низка нових патофізіологічних факторів, які були відсутні в попередніх критеріях:

- а) перенесені інфекції. Постінфекційна ФД виникає у 10-20% хворих, які перенесли інфекцію ШКТ. Її розвиткові сприяють генетичні фактори й особливості самого інфекційного агента. При цьому підкреслюється, що на відміну від постінфекційного варіанту СПК постінфекційна ФД може мати короткотривалий перебіг;

- б) запалення слизової оболонки ДПК низького ступеня активності;

- в) підвищення проникності слизової оболонки ДПК;

- г) збільшення вмісту еозинофілів у слизовій оболонці ДПК (дуоденальна еозинофілія).

У рамках Американського гастроентерологічного тижня велику увагу приділяли дуоденальній еозинофілії, назвавши її «новим захворюванням», з якою пов'язано 40% випадків ПДС, а також підвищення ризику подальшого приєднання ГЕРХ (N.J. Talley, Австралія). При цьому інгібітори протонної помпи (ІПП) мають здатність знижувати вміст еозинофілів у слизовій оболонці ДПК;

- 5) роль *Helicobacter pylori* в розвитку ФД оцінюється в нових Римських критеріях IV дещо суперечливо. З одного боку, у розділі, присвяченому патофізіології ФД, ця інфекція розглядається як можлива причина ФД, якщо успішна ерадикація веде до стійкого зникнення диспептичних скарг. З іншого боку, у розділі, де обговорюються принципи лікування ФД, вказується, що подібні випадки слід розглядати відповідно до положень Київського консенсусу [3], згідно з якими в разі стійкого зникнення диспептичних скарг після ерадикації такі хворі мають виключатися з групи ФД і розцінюватися як пацієнти, що страждають на диспепсію, асоційовану з *H. pylori*;

- 6) важлива роль у розвитку ФД відводиться психосоціальним факторам. До них відносяться депресія і підвищена тривожність, невротичні реакції, фізичний і емоційний вплив у дитячому віці, труднощі подолання стресових ситуацій у житті.

Діагностика

Як і в попередніх Римських критеріях, діагноз ФД виставляється на основі оцінки:

- скарг;
- анамнезу;
- відсутності «симптомів тривоги» або «червоних прапорців»:

зменшення маси тіла, персистуюче блювання, гастроінтестинальна втрата крові, анемія, прогресуюча дисфагія, нічна діарея, нічний біль, незрозуміле підвищення температури тіла, вік старше 40 років, лімфаденопатія, утворення в животі, що пальпується. Симптоми тривоги мають низьку чутливість і не є ранніми ознаками серйозного захворювання: при їх появі, як правило, захворювання вже має прогресуючий характер;

- відсутності ятрогенних факторів (наприклад, прийом нестероїдних протизапальних препаратів — НПЗП);

- результатів тестування на *H. pylori* і проведення ерадикаційної терапії, особливо в країнах із високою частотою виявлення серед населення цієї інфекції (стратегія «test and treat»).

Після цього має бути розглянуто можливість проведення емпіричного лікування хворих.

Фіб्रोєзофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) рекомендовано проводити всім пацієнтам, у яких виявляються «симптоми тривоги».

Проте діагноз ФД вважається діагнозом виключення, який може бути поставлений тільки після ретельного обстеження хворого!

Лікування ФД

Лікування ФД включає передусім проведення загальних заходів, таких як освіта (education) і переконання (reassurance) хворих, нормалізація способу життя, дієтичні рекомендації (часте, дрібне харчування з обмеженням вмісту жирів), відмова від кави, куріння, алкоголю та прийому НПЗП. У нових Римських критеріях IV відзначається доцільність цих заходів, але



Є.С. Сірчак

вказується на відсутність систематичних досліджень їх доказовості.

Проведення медикаментозної терапії визначається варіантом перебігу ФД. При СЕБ як препарати першої лінії пропонуються ІПП і H_2 -блокатори, які, за результатами контрольованих досліджень, виявляються на 10-15% ефективнішими, ніж плацебо. При цьому підкреслюється, що застосування ІПП не є ефективним при ПДС, лікування якого рекомендується починати з призначення прокінетиків.

Можливості використання психотропних засобів, які часто призначаються при лікуванні ФД як препарати другої лінії, оцінюються в нових Римських критеріях IV досить стримано. Незважаючи на їх більш високу ефективність порівняно з плацебо, відзначається, що більшість досліджень включали малу кількість пацієнтів і були не дуже високої якості. Нещодавно опубліковані результати великого багатоцентрового дослідження, у якому брали участь відомі фахівці з лікування ФД, показали, що амітриптилін у невеликих дозах дещо ефективніший при лікуванні СЕБ, ніж плацебо, тоді як інгібітор зворотного захоплення серотоніну есциталопрам не впливає на випорожнення шлунка і не дає ефекту ні при ПДС, ні при СЕБ.

Психотерапевтичні методи, що стосуються зазвичай хворих, резистентних до інших методів лікування, хоча і виявилися результативними в контрольованих дослідженнях, також не були доказовими через малу кількість досліджуваної групи.

Відзначається також, що виявлені у низки хворих на ФД запальні зміни слизової оболонки ДПК з підвищеним вмістом в ній еозинофілів визначають доцільність вивчення можливості використання у цієї категорії пацієнтів препарату монтелукаст (антагоніст *cysLT*-рецепторів, які стабілізують мембрани еозинофілів).

Отже, як і в попередніх рекомендаціях, призначення ІПП і прокінетиків є основою медикаментозної терапії хворих на ФД. У призмі перерахованих вище фактів призначення комплексного препарату Лімзер (представлений на ринку України компанією Мега Лайфсайенс) має бути ефективним засобом для одночасного нівелювання різноманітних проявів ФД. Одна капсула препарату містить 20 мг омепразолу в кишковорозчинних гранулах і 30 мг домперидону в особливій формі випуску — гранулах із пролонгованим вивільненням (SR-форма). За рахунок використання SR-форми забезпечується достатня терапевтична концентрація домперидону протягом тривалого періоду. Така інноваційна технологія виготовлення дозволяє ефективно використовувати Лімзер 1 раз на добу (за 10-15 хв до прийому їжі).

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність препарату Лімзер у лікуванні хворих на функціональну диспепсію.

Матеріалу і методи

На базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака) обстежено та проліковано 24 хворих на ФД.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її редакції 1983 р. Серед обстежених хворих жінок було 18 (75%), чоловіків — 6 (25%). Середній вік становив $34,5 \pm 3,7$ року.

Діагноз ФД встановлювався на підставі аналізу симптомів, анамнезу захворювання, результатів фізикального обстеження хворих, а також даних лабораторно-інструментальних обстежень (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, ФЕГДС). Отже, діагноз ФД виставили після виключення органічних захворювань, за яких виникають симптоми диспепсії (виключення «вторинної диспепсії»), а також негативних тестів на визначення *H. pylori*.

При постановці діагнозу ФД ураховували характер симптомів, частоту їх виникнення, тривалість, а також зв'язок із прийомом їжі.

Усім пацієнтам із ФД на фоні модифікації способу життя (відмова від шкідливих звичок, дієтичні рекомендації) проводилося медикаментозне лікування препаратом Лімзер (Мега Лайфсайенс) по 1 капсулі 1 раз на добу зранку за 15 хв до прийому їжі протягом 14 днів. Динаміку клінічної симптоматики оцінювали після проведеного лікування (через 14 днів).

Продовження на стор. 6.

Є.С. Сірчак, д. мед. н., професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Функціональна диспепсія
у призмі Римських критеріїв IV

Продовження. Початок на стор. 5.

Результати та їх обговорення

При опитуванні обстежених хворих встановили, що клінічна картина, окрім скарг гастроентерологічного характеру, включала і загальні неврастенічні прояви, а саме: порушення сну, дратівливість, поганий настрій, періодичний головний біль.

Для виявлення диспептичних скарг проводили ретельне опитування обстежених хворих. При цьому пацієнти відзначали відчуття раннього насичення, необґрунтоване відчуття переїдання, важкості, переповнення в надчеревній ділянці, здуття в епігастрії, відчуття дискомфорту після їжі, нудоту, зниження апетиту.

Інтенсивність, частота і час появи симптомів диспепсії були різноманітні. Скарги могли виникати натщесерце, після прийому їжі, або навпаки – зменшувалися після прийому їжі. При цьому значна частина хворих настільки звикли до свого стану, що часто не звертали на це увагу. Певні труднощі виникли і при спробі встановити точні терміни початку захворювання, оскільки найчастіше хворі не могли точно пригадати час появи багатьох диспептичних розладів, частоту їх виникнення (навіть інтенсивних симптомів). Часто це було пов'язано з тим, що хворі для «полегшення» свого стану самостійно вживали цілу низку препаратів (антациди, ферменти, H₂-гістаміноблокатори), які приймалися спорадично і стихійно, без консультації лікаря.

Поряд з цим після ретельного аналізу результатів опитування встановили, що вище перераховані скарги виникали принаймні один раз на тиждень, а деякі – більше трьох разів на тиждень, що реєструвалися останні 3 міс при загальній тривалості 6 міс.

Отже, на основі проведених діагностичних заходів і після виключення органічних патологій ШКТ встановлено діагноз ФД у всіх 24 обстежених хворих. При цьому в більшості хворих це поєднаний варіант ФД, а саме проявів ПДС і СЕБ.

Розподіл скарг в обстежених хворих відповідно до Римських критеріїв IV до та після лікування подано в таблиці.

Проведена медикаментозна терапія з використанням комплексного препарату Лімзер виявилася ефективною в обстежених хворих на ФД. Уже наприкінці першого тижня лікування в них на 37,5% зменшилося відчуття переповнення в надчеревній ділянці, на 29,2% – раннє насичення та біль в епігастрії, на 20,8% – нудота, на 16,7% – печія в епігастрії.

Після проведеного курсу терапії у хворих на ФД зникли такі симптоми, як біль в епігастрії, відчуття печії в епігастрії та нудота. Слід підкреслити, що без призначення специфічного лікування наприкінці 2-го тижня спостереження скарги неврастенічного характеру мали лише 29,2% обстежених пацієнтів із ФД. Отже, зникнення/зменшення проявів ФД приводить до зменшення скарг неврастенічного характеру і, відповідно, поліпшення якості життя цих пацієнтів.

Таким чином, комплексний механізм дії препарату Лімзер дає змогу безпосередньо впливати на симптоми ФД. Домперидон підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера (при цьому усувається такий симптом, як відрижка), нормалізує перистальтику шлунка, прискорює евакуацію шлункового вмісту до ДПК (знімає відчуття болю, важкості, переповнення, нудоти). Омепразол знижує секрецію соляної кислоти, що приводить до усунення печії та відрижки кислим.

Домперидон майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не викликає побічних явищ з боку центральної нервової системи. Такі побічні ефекти, як головний біль і загальна слабкість, виникають рідко, а екстрапірамідні порушення й ендокринні ефекти – лише в поодиноких випадках, що дозволяє застосовувати його досить довго. Домперидон блокує периферичні дофамінові рецептори, усуває інгібуючий вплив дофаміну на моторну функцію травного тракту і підвищує евакуаторну та рухову активність шлунка. Не зважаючи на селективність, також має невеликий терапевтичний ефект при порушеннях моторики тонкого і товстого кишечника.

Омепразол належить до протизвиразкових засобів, які пригнічують базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти в парієтальних клітинах шлунка внаслідок специфічної дії на H⁺-K⁺-АТФ-азу (протонна помпа). Антисекреторний ефект після прийому омепразолу розвивається дуже швидко (протягом першої години) та зберігається протягом доби. Омепразол завдяки своїй високій ліпофільності легко проникає в парієтальні клітини шлунка, концентрується в них і чинить цитопротекторну дію.

Таким чином, завдяки комплексній дії препарату Лімзер ефективно усуваються такі симптоми диспепсії, як відчуття болю та печії в епігастрії, переповнення, важкості, раннього насичення в надчеревній ділянці, нудоти та відрижки, що найбільшою мірою погіршують якість життя пацієнтів із ФД. Отже, комбінований препарат Лімзер – поєднання домперидону в особливій формі

Таблиця. Характер проявів функціональної диспепсії в обстежених хворих			
Характеристика скарг	Кількість хворих %, n=24		
	До лікування	Після лікування	
		На 7-й день	На 14-й день
Відчуття переповнення в надчеревній ділянці	21 (87,5%)	12 (50%)	4 (16,7%)
Раннє насичення	19 (79,2%)	12 (50%)	2 (8,3%)
Біль в епігастрії	20 (83,3%)	13 (54,2%)	–
Відчуття печії в епігастрії	16 (66,7%)	7 (29,2%)	–
Відрижка	10 (41,7%)	6 (25%)	2 (8,3%)
Нудота	8 (33,3%)	3 (12,5%)	–
Неврастенічні скарги	24 (100%)	16 (66,7%)	7 (29,2%)

випуску (гранули з пролонгованим вивільненням – SR-форма) та омепразолу – є ефективним засобом для лікування ФД змішаного характеру, а саме як проявів постпрандіального дистрес-синдрому, так і синдрому епігастрального болю.

Висновки

- Лімзер є ефективним і безпечним засобом для лікування хворих із функціональною диспепсією.
- Лімзер може використовуватися для лікування поєданого варіанту функціональної диспепсії, а саме постпрандіального дистрес-синдрому та синдрому епігастрального болю.

Література

- Бельмер С.В. Современное понимание функциональной диспепсии / С.В. Бельмер // Лечащий врач. – М., 2011. – № 6. – С. 22–28.
- Ивашкин В.Т. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В.Т. Ивашкин, А.А. Щептулин, В.А. Киприанис. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 112 с.
- Киотский глобальный консенсус по Helicobacter pylori-ассоциированному гастриту / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.] // РМЖ. – 2015. – № 28. – С. 1673–1681.
- Палій І.Г. Функціональна диспепсія: сучасні уявлення про механізми виникнення й тактику ведення пацієнтів / І.Г. Палій // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3. – С. 25–30.
- Age, gender and women's health and patient / L.A. Houghton, M. Heitkemper, M.D. Crowell [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – № 150 (6). – P. 1332–1343.
- Drossman D.A. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction / D.A. Drossman, W.L. Hasler // Gastroenterology. – 2016. – № 150 (6). – P. 1257–1261.
- Gastroduodenal disorders / V. Stanghellini, F.C.L. Chan, W.L. Hasler [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – 150 (6). – P. 1380–1392.

3

Анкета читателя

Здоров'я України
 МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс
 город
 село
 район область
 улица дом
 корпус квартира
 Телефон: дом.
 раб.
 моб.
 E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера
 1.
 2.
 3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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

Печень и антиоксидантная защита: возможности урсодезоксихолевой кислоты

16-17 июня текущего года в г. Днепр состоялась VI научная сессия ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» – «Новые технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии». В рамках этого экспертного форума прозвучало множество содержательных докладов, посвященных наиболее актуальным проблемам современной гастроэнтерологии и гепатологии. Значительный интерес практикующих врачей вызвал доклад, посвященный возможностям применения антиоксидантной терапии у пациентов с заболеваниями печени, с которым выступил известный отечественный ученый, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак. Представляем вниманию читателей краткий обзор доклада.

— Основными причинами развития хронических заболеваний печени являются инфицирование вирусами гепатита (В, С, другие гепатотропные вирусы) и злоупотребление алкоголем, а также сочетание этих факторов — в этиологической структуре данной патологии на их долю в целом приходится около 80%. Патогенетические механизмы повреждения печени, возникающего в ответ на воздействие указанных этиологических факторов, характеризуются клеточным повреждением и оксидативным стрессом, сопровождающимися воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. При этом, согласно современным представлениям, именно оксидативный стресс является одним из основных факторов повреждения гепатоцитов и прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. Поэтому совершенно закономерно, что в комплексной терапии пациентов с хроническими заболеваниями печени в настоящее время широко применяются лекарственные средства, обладающие антиоксидантными свойствами. К ним относятся:

- витамин Е (α-токоферол) в дозе 800 МЕ/сут ежедневно — улучшает гистологическую картину неалкогольного стеатогепатита (НАСГ);
- бетаин — обеспечивает снижение уровней биохимических и гистологических маркеров у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ;
- витамин С — мощный антиоксидант, блокирующий распространение свободно-радикальных реакций (действует синергично с витамином С);
- урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в комбинации с витамином Е — снижает уровни аминотрансфераз и улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ;
- эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) — уменьшают или нормализуют реакции перекисного окисления липидов, уменьшают цитолиз, улучшают экскреторную, дезинтоксикационную и синтетическую функции печени. Они нормализуют барьерную функцию мембран (встраиваются в структуру поврежденных гепатоцитов и устраняют их дефекты), снижают поступление кислорода в клетки печени, подавляют процессы образования свободных радикалов, способствуют активации мембранозависимых обменных процессов;
- глутатион (L-глутатион) — один из наиболее активно изучаемых сегодня антиоксидантов, который усиливает антиоксидантную и дезинтоксикационную защиту гепатоцитов.

Все перечисленные гепатопротекторы с антиоксидантным действием представлены на фармацевтическом рынке Украины и широко используются клиницистами в лечении хронических заболеваний печени. Так, гепатопротектор с мощным антиоксидантным и дезинтоксикационным действием L-глутатион (капсулы по 250 мг) эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени. ЭФЛ являются одними из наиболее популярных гепатопротекторов, благоприятные клинические эффекты которых подтверждены в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ): убедительно доказана способность ЭФЛ восстанавливать структуру мембран и улучшать их текучесть, усиливать мембранозависимые обменные процессы, угнетать реакции перекисного окисления липидов, уменьшать цитолиз, улучшать экскреторную, дезинтоксикационную и синтетическую функции печени, положительно влиять на иммунную систему, стимулировать процессы регенерации, уменьшать/нормализовать процессы фиброгенеза, апоптоза, стабилизировать состав желчи. Накоплена обширная доказательная база применения ЭФЛ при вирусных гепатитах В и С (с участием 1755 пациентов) и хронических гепатитах (3887 больных). Препараты, содержащие ЭФЛ, могут использоваться не только для лечения, но и для профилактики заболеваний печени.

Особый интерес клиницистов в настоящее время вызывают возможности применения в лечении хронических заболеваний печени УДХК, эффективность и безопасность которой убедительно подтверждена с позиций доказательной медицины. Эффект УДХК при заболеваниях печени и холестазах прежде всего обусловлен относительной заменой липофильных, подобных детергентам токсичных желчных кислот

гидрофильной цитопротекторной нетоксичной урсодезоксихолевой кислотой. Сегодня УДХК входит в перечень основных лекарственных средств Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендуют использовать ее в рамках концепции достоверного замедления прогрессирования заболевания печени, которое определяется многообразием эффектов УДХК. При назначении УДХК пациентам с хроническими заболеваниями печени реализуются следующие механизмы ее гепатопротекторного действия:

- цитопротективный — вытеснение гидрофобных токсичных желчных кислот, разрушающих клеточные мембраны;
- холеретический — усиливает синтез и активное выделение желчных кислот из гепатоцитов;
- иммуномодулирующий — торможение экспрессии на мембранах HLA и ингибирование выброса провоспалительных цитокинов;
- антиапоптотический — торможение выброса цитохрома С и запуска каскада каспаз.

Кроме того, для практикующих врачей очень важны клинические эффекты, которых удается достичь посредством назначения УДХК. Так, за счет холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов действия УДХК обеспечивается эффективное уменьшение выраженности холестатического синдрома, который, как известно, причиняет пациентам значительный дискомфорт и снижает качество жизни. Снижение интенсивности цитолиза обусловлено цитопротективным и антиапоптотическим механизмами действия УДХК. Иммуномодулирующий механизм действия УДХК особенно востребован у пациентов с клинически выраженным мезенхимально-воспалительным синдромом, а антифибротический — на стадии фиброобразования. Примечательно, что уменьшение выраженности клинических признаков всех перечисленных синдромов отмечается уже через 2-3 недели лечения УДХК.

Кроме того, при длительном применении УДХК оказывает следующие долгосрочные эффекты:

- замедление прогрессирования заболевания печени;
- существенное увеличение продолжительности жизни пациентов;
- улучшение субъективного состояния;
- повышение качества жизни.

К настоящему времени выполнен целый ряд исследований по изучению эффективности и безопасности УДХК при гепатитах различной этиологии. Было убедительно показано, что на фоне монотерапии УДХК улучшается функция печени, уменьшается выраженность стеатоза и фиброза печени. Так, об этом свидетельствуют результаты систематического обзора РКИ, выполненного Z. Xiang et al. (2013). Кроме того, было продемонстрировано, что на фоне длительного приема высоких доз УДХК у гериатрических пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)/НАСГ отмечалось уменьшение выраженности стеатоза печени у 2/3 пациентов и снижение среднего уровня АЛТ на 28,3%, а также снижение уровня маркеров фиброза (G. Troisi et al., 2013).

С позиций фармакоэкономики особого внимания практикующих врачей заслуживает тот факт, что в Украине уже производится отечественный препарат УДХК — Урсохол® («Фармацевтическая фирма «Дарница»). Как известно, минимальная длительность лечения любым гепатопротектором составляет 1 мес, а в большинстве случаев пациентам рекомендуется непрерывно принимать эти препараты (в том числе и УДХК) в течение нескольких месяцев. Это обстоятельство закономерно ставит перед врачом и пациентом вопрос о стоимости такого лечения, ведь, к сожалению, ввиду отсутствия государственной системы возмещения стоимости лекарственных средств и недостаточного развития медицинского страхования большинство пациентов вынуждены самостоятельно приобретать необходимые им лекарственные средства. Благодаря ориентированной на украинского потребителя ценовой политике «Фармацевтической фирмы



О.Я. Бабак

«Дарница» высококачественный препарат УДХК Урсохол® успешно конкурирует по стоимости с зарубежными аналогами и дает возможность проводить эффективное лечение, направленное на усиление антиоксидантной защиты гепатоцитов, снижение активности воспаления и уровней АСТ, АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и билирубина. Урсохол® выпускается в капсулах по 250 мг (по 50 или 100 капсул в упаковке). Сфера терапевтического применения препарата Урсохол® включает широкий спектр заболеваний печени и желчевыводящих путей, в частности:

- острый и хронический активный гепатит с холестатическим синдромом;
- токсические поражения печени различного генеза;
- первичный билиарный цирроз печени;
- первичный склерозирующий холангит;
- желчнокаменная болезнь.

Основными патогенетическими эффектами применения препарата Урсохол® являются:

- снижение активности воспалительных цитокинов и процессов перекисного окисления липидов;
- усиление антиоксидантной защиты;
- снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП;
- нормализация содержания билирубина.

Наши собственные клинические исследования, проведенные с участием пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), показали, что в составе комплексной терапии Урсохол® хорошо зарекомендовал себя с точки зрения клинической эффективности и влияния на фиброз печени. В течение 3-х месяцев пациенты получали этот препарат, и было показано, что по истечении этого срока у пациентов с ХВГС уменьшалась выраженность фибротических процессов в печени. Также на фоне терапии препаратом Урсохол® у пациентов с ХВГС наблюдалась положительная динамика основных клинических синдромов: уменьшалась спленомегалия, снижалась выраженность абдоминального болевого, артралгического, диспептического и астеновегетативного синдрома. На основании полученных результатов нами был сделан вывод о том, что применение препарата Урсохол® в комплексной терапии у пациентов с ХВГС в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 месяцев оказывает достоверный антифибротический эффект, что позволяет рекомендовать его использование с целью коррекции фиброза у пациентов, не получающих стандартной терапии.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что хронические заболевания печени практически всегда сопровождаются оксидативным стрессом и, как следствие, нарушением ее структуры и функции. Поэтому в комплексную терапию хронических заболеваний печени целесообразно включать гепатотропные препараты, обладающие выраженным антиоксидантным, цитопротективным, холеретическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим действием, улучшающие ее функцию и восстанавливающие структуру. Решить задачу восстановления структуры и улучшения функции печени позволяет назначение гепатопротекторов, которые обладают выраженными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами. Новые возможности гепатопротекции открываются при использовании таких эффективных и безопасных средств, как L-глутатион, ЭФЛ и УДХК (в частности, отечественного препарата Урсохол®): они обеспечивают различные положительные клинические эффекты, замедляющие прогрессирование заболеваний печени, и воздействуют не только на симптомы, но и на патогенетические механизмы развития данной патологии.

Подготовила Елена Терещенко

Дискінезії жовчовивідних шляхів у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки: можливості медикаментозної корекції

Проблема виразкової хвороби (ВХ) дванадцятипалої кишки (ДПК) не втрачає своєї актуальності в сучасній вітчизняній гастроентерології. Останніми роками у світі сформувалося стійке переконання, згідно з яким основним патогенетичним фактором розвитку захворювання та його рецидиву визнається інфікування слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ) *Helicobacter pylori* (Hр), що значною мірою зумовлює шлункову гіперсекрецію. Тому, безумовно, логічним є те, що центральними об'єктами застосування медикаментозних засобів є парієтальна клітина та інфекція Hр, внаслідок чого лікування базується на різних схемах призначення антисекреторних препаратів і антихелікобактерної терапії. Розвиток фармацевтичної індустрії останнім часом сприяв появі безлічі лікарських засобів, здатних ефективно впливати на обидва ці напрямки і досягати терапевтичного ефекту. Між тим ситуація ускладнюється в разі поєднання ВХ з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що взаємно обтяжує їх перебіг, спричиняє нашарування симптомів та створює чимало труднощів у діагностиці та лікуванні.

Аналіз даних літератури та власний досвід свідчать про високу частоту поєднання захворювань гастродуоденальної зони, у тому числі і ВХ ДПК, з дискінетичними розладами жовчовивідної системи [1-3]. При цьому деякі дослідники доводять, що зі збільшенням числа загострень ВХ прогресують і ультраструктурні ознаки патології жовчного міхура (ЖМ), погіршується гастродуоденальна моторика з дискоординацією сфінктерних систем ДПК, ЖМ та великого дуоденального сосочка (рис. 1) [1].

Самі по собі функціональні розлади жовчовивідних шляхів (жовчного міхура, жовчних проток та сфінктерного апарату) є найпоширенішими серед біліарної патології. Властива їм множинність скарг, різноманітність клінічних проявів, тривалість перебігу з періодами затяжних загострень, можливість трансформації в органічну патологію, а також значне погіршення якості життя зумовлюють актуальність цієї проблеми. Патогенетичні механізми досить складні й не визначені остаточно. Серед первинних чинників виникнення функціональних розладів біліарного тракту розглядається патологія гладком'язових клітин, зниження чутливості до нейрогуморальних стимулів, дискоординація функцій жовчного міхура та сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів [4-7]. Патогенез функціональних розладів жовчного міхура і жовчовивідних шляхів взагалі обумовлений порушенням взаємодії між хворим органом-мішенню та регуляторними системами (центральна і периферична нервова система, вегетативна нервова система, гормони та гастроінтестинальні пептиди). Так, посилення активності симпатичної системи сприяє розслабленню ЖМ, а домінуючий вплив парасимпатичної системи спричиняє спастичне його скорочення з подальшою затримкою евакуації жовчі [6]. Відомо, що іннервація жовчовивідної

системи, підшлункової залози і дванадцятипалої кишки має спільне походження, що зумовлює їх тісний взаємозв'язок. Нервові сплетіння жовчовивідної системи тісно пов'язані з автономною нервовою системою ДПК, що відіграє суттєву роль у координації між цими органами і шлунково-кишковим трактом [2, 3]. Значну роль у порушенні системи нейрогуморальної регуляції при розвитку даної патології відіграють гастроінтестинальні пептидні гормони: холецистокінін (панкреозимін), гастрин, секретин, мотилін, глюкагон. Відомо, що більшість цих гормонів чинять виражений вплив на моторну активність органів біліарного і шлунково-кишкового тракту, при цьому найдієвішим є холецистокінін (панкреозимін), який, поряд зі скороченням ЖМ, сприяє розслабленню сфінктера Одді (СфО) [8, 9]. У літературі наводяться цікаві дані, що при ураженні СО дванадцятипалої кишки, зокрема при ВХ ДПК, порушення біліарної моторики опосередковується через порушення синтезу та пригнічення дії холецистокініну [6].

Таким чином, порушення координованої роботи жовчного міхура і сфінктерного апарату лежать в основі дисфункції біліарного тракту і є причиною формування клінічної симптоматики, а наявність ВХ ДПК і супутнього їй вторинного дуоденіту може створювати передумови для розвитку цих подій (рис. 2).

Поєднання ВХ ДПК з дисфункцією жовчовивідної системи потребує особливого підходу при розробці тактики їх лікування.

Можливості сучасної фармакотерапії багатогранні, але при лікуванні функціональних захворювань результат не завжди успішний. Основним принципом терапії має бути використання лікарського засобу, який добре переноситься і має доведену ефективність. Таким вимогам відповідають міотропні спазмолітики, дія яких спрямована на гладком'язові клітини. До селективних міотропних спазмолітиків останніх поколінь належить мебеверину гідрохлорид. Він має подвійний механізм дії: блокує Na⁺-канали (усуває спазм) та Ca²⁺-депо (перешкоджає атонії), не впливаючи при цьому на нормальну перистальтику шлунково-кишкового тракту [11-13]. Проведені дослідження свідчать, що при порушеннях моторики верхніх відділів органів травлення, зокрема ДПК та біліарного тракту,

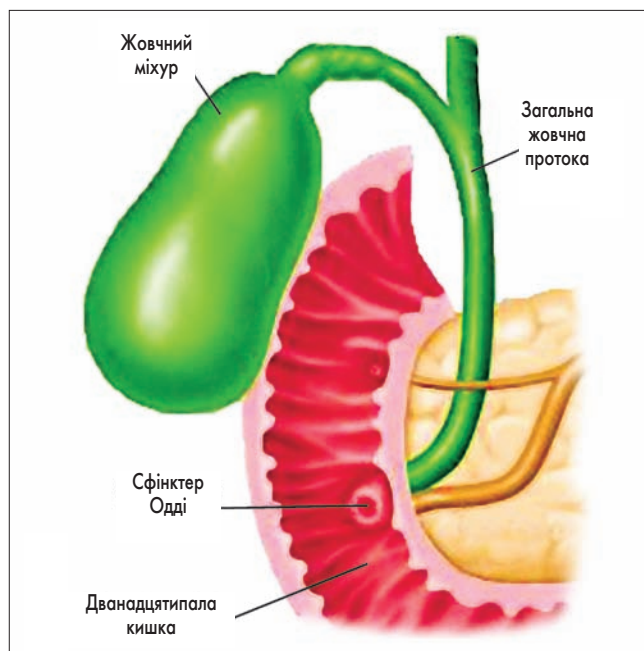


Рис. 1. Анатомічна та функціональна єдність жовчовивідної системи та дванадцятипалої кишки



Рис. 2. Фактори, що сприяють розвитку дисфункції біліарного тракту при ВХ ДПК [1-3, 10]



Ю.М. Степанов

Л.М. Мосійчук



використання мебеверину гідрохлориду є досить ефективним [14, 15]. Деякі дослідники підкреслюють особливо виражений позитивний ефект мебеверину гідрохлориду порівняно з іншими спазмолітиками при лікуванні спазму СфО [16].

У зв'язку з викладеним нами було проведено дослідження, яке ставило за мету вивчення функціонального стану системи жовчовивідлення у хворих на ВХ ДПК і визначення ефективності терапії її порушень за допомогою міотропного спазмолітика Меверину (рис. 3).

У дослідження було включено 48 пацієнтів з ВХ ДПК, що проходили стаціонарне лікування у клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених було 27 чоловіків (56,3%) і 21 жінка (43,7%). Середній вік пацієнтів становив 43,9±13,3 року. Переважала тривалість захворювання від 6 до 10 років.

До початку дослідження всіх пацієнтів було поінформовано про необхідність проходження відповідних обстежень і подальшого лікування. Усі проведені обстеження відповідали етичним нормам Гельсінської декларації (2000 р.).

Критерії включення в дослідження:

- 1) ВХ ДПК у стадії загострення, підтверджена езофагогастродуоденоскопією (ЕГДС);
- 2) вік від 18 до 68 років;
- 3) тривалість захворювання ВХ ДПК не менше 1 року;
- 4) згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- 1) гіперчутливість до мебеверину;
- 2) жовчнокам'яна хвороба;

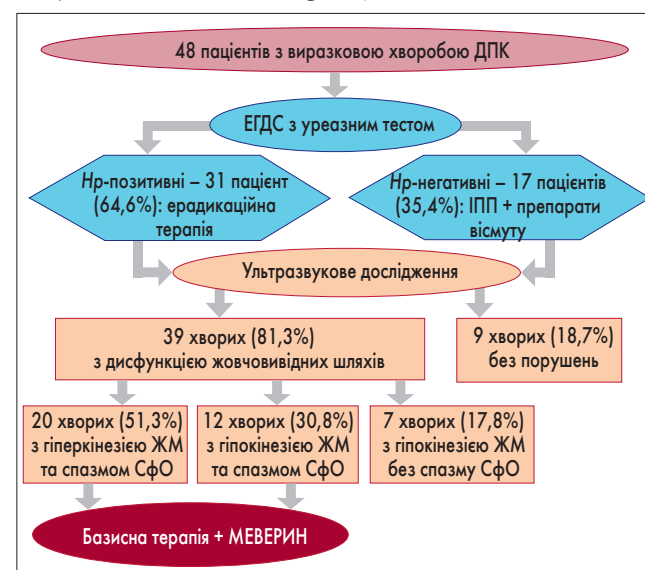


Рис. 3. Дизайн дослідження

3) тяжка супутня патологія;
4) вживання перед дослідженням препаратів з групи спазмолітиків.

Усі пацієнти пройшли загальноклінічне обстеження. Для аналізу клінічних даних проводилося ретельне опитування пацієнта, при цьому особливу увагу було приділено наявності скарг, характерних для захворювання жовчовивідних шляхів. Інтенсивність скарг оцінювалася за трибальною шкалою: незначна, помірна, виражена. Верифікацію ВХ ДПК здійснювали шляхом проведення ЕГДС з уреазним тестом при надходженні у стаціонар (контрольну ЕГДС виконували на 16-18-й день після початку лікування).

Функціональний стан ЖМ визначали методом динамічної сонографії після холекінетичного сніданку, при цьому перорально застосовували 50 мл 20%-го розчину сорбіту. Об'єм ЖМ вираховували за максимальними значеннями довжини, ширини та товщини в повздожньому та перетинному зрізах натще та після холекінетичного сніданку. Моторна функція вважалася нормальною, якщо за 20-40 хв після прийому 20%-го розчину сорбіту максимальне скорочення об'єму становило 40-70%. Тонус СфО аналізували за часом латентного періоду. Дослідження проводили при надходженні пацієнтів до стаціонару й після завершення лікування.

Результати дослідження

За даними ендоскопічного дослідження у всіх пацієнтів було виявлено дефект СО цибулини дванадцятипалої кишки розміром від 0,4 до 0,9 см у діаметрі.

Серед клінічних проявів у досліджуваних хворих переважав біль в епігастрії та пілородуоденальній зоні (реєструвався у всіх пацієнтів), що відповідає клінічній картині загострення ВХ ДПК. Близько 2/3 обстежених повідомляли про наявність болю у правому підребер'ї та 1/3 відзначали наявність важкості в цій ділянці. Також близько 25% пацієнтів скаржилися на періодичну гіркоту в роті, печію, нудоту та порушення акту дефекації. Близько половини обстежених страждали від здуття живота. Аналіз інтенсивності симптомів у обстежених пацієнтів свідчить про домінування больового синдрому, складовими якого були скарги на біль в епігастрії та правому підребер'ї у поєднанні з важкістю в цій зоні. Трохи меншими за інтенсивністю, але все ж належними до числа домінуючих виявилися диспепсичні прояви, такі як печія, гіркота, метеоризм, нестійкі випорожнення.

За даними ультразвукової діагностики (УЗД), різні варіанти порушення моторно-евакуаторної функції біліарної системи зафіксовані у 39 (81,3%) пацієнтів. У 9 (18,7%) хворих функціональних порушень виявлено не було, і вони вибули з дослідження (табл. 1).

Встановлено, що дискінезія ЖМ спостерігалася більш ніж у 80% обстежених, причому частіше у вигляді прискореного скорочення ЖМ. Дистонія зустрічалася майже утричі рідше, ніж дискінезія, з переважанням гіпотонії.

Ознаки дисфункції СфО було виявлено у 32 (82,1%) з 39 пацієнтів, причому переважав спазм сфінктера. У 7 хворих діагностували гіпокінезію з гіпотонією ЖМ при нормальному тонусі СфО, і цим пацієнтам Меверин не призначали. Таким чином, після всього

Таблиця 1. Характеристика функціонального стану жовчного міхура в обстежених хворих						
Вид дисфункції ЖМ	Функціональний стан ЖМ у обстежених хворих (n=48)					
	Час максимального скорочення ЖМ (хв)			Ефективність жовчовиділення (см³)		
	частота		M±m	частота		M±m
	n	%		n	%	
Дискінезія	39	81,3	37,7±3,8			
Гіперкінезія	20	51,3	24,0±1,1			
Гіпокінезія	19	48,7	51,8±1,1			
Дистонія				14	29,2	48,9±6,8
Гіпертонія				6	42,9	86,5±1,0
Гіпотонія				8	57,1	21,2±1,9

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів під впливом лікування						
Клінічні прояви	До лікування		На 11-й день спостереження		Після лікування	
	n	%	n	%	n	%
Біль в пілородуоденальній зоні та/або епігастрії	32	100	2	6,3	1	3,1
Біль у правому підребер'ї	21	65,6	18	56,3	4	12,5
Важкість у правому підребер'ї	11	34,4	10	31,3	2	6,3
Нудота	6	18,8	5	15,6	0	0
Печія	9	28,1	3	9,4	2	6,3
Гіркота в роті	8	25	7	21,9	3	9,4
Метеоризм	17	53,1	15	46,9	4	12,5
Порушення акту дефекації	10	31,3	8	25	2	6,3

основна група пацієнтів, що мали бути проаналізовані до та після лікування, склала 32 особи.

Усім *Нр*-позитивним пацієнтам призначалася ерадикаційна терапія, переважно 1-ї лінії, тривалістю 10 днів. *Нр*-негативним хворим призначали ІПП з препаратами вісмуту. Враховуючи той факт, що клінічні симптоми загострення ВХ ДПК, як правило, нівелюються до 10-го дня лікування, на 11-й день ми здійснювали контрольну оцінку скарг пацієнтів, після чого призначали лікування препаратом Меверин у дозі 200 мг 2 р/добу протягом 14 днів. Контрольну ЕГДС виконували на 18-20-й день. Загоєння виразки було зафіксовано у 46 (95,8%) пацієнтів, у 2 хворих дефект перебував у стадії рубцювання. Остаточна оцінка клінічної ефективності спазмолітика Меверину (характеристика клінічних проявів, скарг та даних контрольного УЗД) відбувалася в умовах поліклініки після завершення лікування. Ефективність ерадикації *Нр* склала 93,5% (29 з 31 *Нр*-позитивного пацієнта).

Динаміка основних скарг досліджених хворих за частотою виявлення та вираженістю представлена в таблиці 2 та на рисунку 4.

Таким чином, аналізуючи динаміку клінічних симптомів після проведеного лікування, можна стверджувати, що противиразкова терапія (антисекреторна та ерадикаційна) суттєво зменшує клінічні симптоми загострення виразкової хвороби, майже не впливаючи при цьому на прояви дискінезії жовчовивідних шляхів. Після двотижневого курсу прийому міотропного спазмолітика Меверину досягнуто суттєвого зменшення частоти та інтенсивності таких симптомів, як біль та важкість у правому підребер'ї (з 65,6 до 12,5%), гіркота в роті (з 25 до 9,4%), здуття живота (з 53,1 до 12,5%) та порушення акту дефекації (з 31,3 до 6,3%), майже повністю було купіровано такий симптом, як нудота.

Позитивну динаміку дискінетичних проявів жовчовивідних шляхів підтверджено і даними УЗД. При гіпертонічному типі дискінезії у 75% пацієнтів відзначалося зниження тонусу СфО, а у 25% цей показник достовірно не змінювався. У середньому в цих хворих ступінь скорочення жовчного міхура на 5-й хвилині підвищувався на 51±4,4% порівняно з показником до лікування (p<0,05). У хворих з дискінезією за гіпотонічним типом ЖМ визначалося підвищення його тонусу та нормалізація тонусу СфО, що проявлялося зниженням ступеня спорожнення ЖМ на 5-й хвилині на 22±8,4% порівняно з вихідним. Обсяг ЖМ (порівняно з вихідним)



Рис. 4. Інтенсивність клінічних проявів у динаміці лікування

зменшувався на 15±6,5%. У динаміці лікування було відзначено зменшення вираженості ознак дискінезії жовчовивідних шляхів за гіперкінетичним типом, що проявлялося зниженням показника ступеня скорочення ЖМ: на 15-й хв він дорівнював 52±7,3%, на 30-й хв – 27±3,4%, 60-й – 34±6,2% (p<0,05).

У процесі лікування препаратом Меверин побічних ефектів зафіксовано не було.

Висновки

1. У 81,3% хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки у фазі загострення встановлено різноспрямовані дискінетичні розлади жовчовивідної системи, які мали виражені клінічні прояви й не відповідали на антивиразкову терапію.

2. Використання препарату Меверин сприяло позитивній динаміці всіх клінічних симптомів захворювання як за частотою виявлення, так і за інтенсивністю.

3. За даними УЗД, у результаті лікування зафіксовано поліпшення жовчовиділення у 75% пацієнтів, що проявлялося у нормалізації тонусу сфінктера Одді та жовчного міхура.

4. Препарат Меверин добре переноситься хворими і може включатися в схему лікування виразкової хвороби при поєднанні її з дисфункцією жовчовивідних шляхів, особливо за наявності спазму СфО.

Література

1. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Подходы к терапии / А.А. Ильченко, Э.Я. Селезнева // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 18-21.
2. Маев И.В. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Т.А. Бурагина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 4. – С. 68-72.
3. Вахрушев Я.М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я.М. Вахрушев, И.В. Муфаздалова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44-48.
4. Пчелинцев М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: причины, симптомы, медикаментозное лечение / М. Пчелинцев // Врач. – 2012. – № 3. – С. 58-64.
5. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская // Фарматека. – 2012. – № 2. – С. 7-77.
6. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта / И.Д. Лоранская. – М.: Форте принт, 2013. – 92 с.
7. Алексеева А.Г. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / А.Г. Алексеева // Новая аптека. – 2011. – № 6. – С. 41-43.
8. Упницкий А.А. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди: общие принципы диагностики и лечения / А.А. Упницкий // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 30-34.
9. Toouli J. Sphincter of Oddi: function, dysfunction, and its management / J. Toouli // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24 (Suppl. 3). – P. 57-62.
10. Дискінезія желчного пузыря и пилорический геликобактериоз / Г.Е. Заика, Е.И. Постникова, Л.К. Сат и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 1, приложение. – С. 40.
11. Елизаветина Г.А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли / Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2011. – Том 13. – С. 3-6.
12. Минушкин О.Н. Фармакотерапия нарушенной моторики желчевыводящих путей / О.Н. Минушкин // Фарматека. – 2012. – № 4. – С. 1-4.
13. Белоусова Е.А. Место холинолитиков в купировании абдоминальной боли при функциональных расстройствах ЖКТ / Е.А. Белоусова, Н.В. Никулина // Фарматека. – 2012. – № 7. – С. 1-6.
14. Байда А. Применение мебеверина гидрохлорида при лечении дисфункции желчного пузыря в условиях поликлиники // А. Байда, О. Позднякова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 69-72.
15. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункций желчевыводящих путей / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Е.В. Ульянкина и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 120-125.
16. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения / М.А. Бутов, Е.М. Шурпо, П.С. Кузнецов, С.В. Шелухина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 5. – С. 36-41.

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



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



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, 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 «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Злоупотребление алкоголем

и заболевания органов пищеварения:

медико-социальные аспекты проблемы

Н.В. Харченко, М.Б. Щербинина, О.В. Швец 16-18

Современные методы

бариатрической эндоскопии

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко 29-31

Харчові фактори ризику

раку підшлункової залози

Г.Д. Фадєєнко, О.Г. Курінна 33-34

Болезни печени и беременность:

клинические рекомендации

Американской коллегии гастроэнтерологов

Т.Т. Tran, J. Ahn, N.S. Reau. 43-45

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Функціональна диспепсія у призмі Римських критеріїв IV

Є.С. Сірчак 5-6

Дискінезії жовчовивідних шляхів у хворих на виразкову хворобу

дванадцятипалої кишки: можливості медикаментозної корекції

Ю.М. Степанов, Л.М. Мосійчук, Н.П. Дементій та ін. 8-9

Bacillus clausii – пробиотик выбора для лечения диареи 14

Современные принципы ведения больных

с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью:

обзор актуальных рекомендаций

С.М. Ткач 20-22

Оптимизация лечения заболеваний,

ассоциированных с Helicobacter pylori:

какими возможностями мы располагаем сегодня?

Н.В. Харченко, Г.Д. Фадєєнко, Ю.М. Степанов и др. 23-25

Сучасні підходи до діагностики та лікування

гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей

О.Г. Шадрін, Л.В. Ігнатко 26-27

Печеночная энцефалопатия: краткий справочник врача 36-37

Распространенные ошибки в практике гастроэнтеролога,

которых можно избежать

М.Б. Щербинина 38-39

Модификация кишечной микробиоты

как перспективный метод лечения воспалительных

и функциональных заболеваний кишечника

С.М. Ткач 40-42

Клиническое применение ингибиторов протонной помпы

в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

(случаи из практики)

А.Н. Агибалов, О.А. Бондаренко 47-48

**УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ**

Меверин®

Діюча речовина: 1 капсула містить мевеверину гідрохлориду, гранули, що містять субстанцію, у перерахуванні на мевеверину гідрохлорид – 200 мг.
Лікарська форма. Капсули.
Фармакотерапевтична група. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни, Мевеверин, Код АТХ А03А А04.
Клінічні характеристики.
Показання.
Дорослі та діти віком від 10 років:
– симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечника;
– лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.
Протипоказання.
Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. Паралітичний ілеус.
Побічні реакції.
Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і ангідиоз. Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість (анафілактичні реакції).
Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули.

Міжнародне непатентоване найменування: Meverine.
Випускається за рецептом лікаря.
Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саскаганського, 139).
Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 29.08.2016 р.

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

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

II Науковий Конгрес за міжнародною участю на тему: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ 24-25 листопада 2016 року

В цього річній програмі конгресу підійматимуться гострі питання дитячої гастроентерології в Україні; пленарні засідання присвячені актуальним проблемам діагностики та лікування гепатобіліарної патології: кислотозалежним захворюванням у дітей, проблемам травної недостатності у дитячому віці, проблемам інфектології в гастроентерології та іншим міждисциплінарним питанням, науковим дослідженням в Україні, їхнім результатам та перспективам.

Під час конгресу в холі працюватиме виставка медпрепаратів. Всі учасники отримають сертифікати.

Конгрес внесено до офіційного Реєстру проведення конгресів, науково-практичних конференцій (згідно з Реєстром № 15)

Попередня реєстрація дає право пільгової участі у Конгресі. Реєструйтесь на сайті www.gastrokids.com.ua, за телефоном: **(044) 469-11-40**, або ж надіславши листа на електронну пошту: org@gastrokids.com.ua

Ентерожерміна®

подвійна пробіотична дія¹

ВІДНОВЛЕННЯ
НОРМАЛЬНОЇ
МІКРОФЛОРИ¹



Імуномодулююча
активність сприяє
швидкому одужанню⁵



З першого дня
прийому антибіотиків³
попереджує діарею,
біль у животі та блювоту⁴

ПРИГНІЧЕННЯ
ПАТОГЕННОЇ
ТА УМОВНО-ПАТОГЕННОЇ
ФЛОРИ¹



Широка протимікробна дія
вже через 2 години²*
(зокрема пригнічує ріст
Clostridium difficile)⁶

Дозування

Капсули⁷:

- дорослим по 2–3 капсули на добу,
- дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу.

Суспензія⁸:

- дорослим по 2–3 флакони на добу,
- дітям від 28 днів життя по 1–2 флакони на добу.



*Початком дії всіх пробіотичних препаратів на основі штамів бактерій роду *Bacillus* можна вважати час потрапляння в ШКТ. Протягом перших 2 годин після введення препарату 90% спор переходять у вегетативні форми, що супроводжується інтенсивним продукуванням фізіологічно активних речовин (амілаза, ліпаза, амінокислоти, вітамін B2, приблизно 200 антибіотиків, дипіколінова кислота).

1 Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гамащенко Я.К. Диагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012.
2 Скрипник І.Н. Роль і місце сучасного пробіотика Ентерожерміна® в ліцензії захворювань внутрішніх органів // Здоров'я України. — 2009. — № 11. — С. 2.
3 Звягінцева Т.Д., Чернобай А.І. Антибіотикоасоційована діарея: підходи к ліцензії // Здоров'я України. Гастроентерологія. — 2011. 4 М. Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. 5 Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151. 6 Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. J Clin Gastroenterol. 2004 Jul; 38 (6 Suppl): S86–90. 7 Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® капсули. Наказ МОЗ України № 460 від 03.07.2014. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011. 8 Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 554 від 01.09.2015. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01 www.sanofi.ua www.enterogermina.ua

SAUA.BCL.16.07.0333

SANOFI

З М І С Т

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Новое в ведении пищевода Барретта

Ф. Масиас-Гарсия, Х.Э. Домингес-Муньос 49-50

Хронический гастрит и функциональная диспепсия:

положения Киотского консенсуса (2015)

Ю.М. Степанов. 52-53

Плейотропные эффекты лекарственных препаратов.

Что нужно знать практическому врачу?

Ю.М. Степанов. 59

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба:

шляхи вдосконалення діагностики та лікування

М.А. Бичков 63

Особенности функционального запора

у детей раннего возраста

О.Ю. Белоусова. 64-67

Встречайте – Лактимак Форте 68

ГЕПАТОЛОГІЯ

Печень и антиоксидантная защита:

возможности урсодезоксихолевой кислоты

О.Я. Бабак 7

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб:

у центрі уваги передусім захворювання печінки

М.Б. Щербиніна 35

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Пазлы панкреатологии

Н.Б. Губергриц. 15

Патогенетичне обґрунтування

застосування Антралю в лікуванні пацієнтів

із хронічними захворюваннями підшлункової залози

Г.А. Анохіна, М.С. Романенко, О.М. Герасименко та ін. 54-55

АНОНС

ВОО «Ассоциация колопроктологов Украины»

IV съезд колопроктологов Украины
с международным участием

26-28 октября, г. Киев

Место проведения: гостиница «Братислава» (ул. Андрея Малышко, 1)

Программные вопросы съезда

- Боевая травма органов брюшной полости и малого таза
- Хронические воспалительные заболевания кишечника
- Колоректальный рак и предраковые заболевания толстой кишки
- Неопухолевые заболевания толстой кишки (дивертикулярная болезнь, хронический колостаз, болезнь Гиршпрунга и др.)
- Ургентная и плановая хирургия прямой кишки, промежности малого таза
- Миниинвазивная колопроктология (лапараскопическая, эндоскопическая, трансанальная)
- Детская колопроктология
- Амбулаторная проктология

К участию в мероприятии приглашаются врачи-колопроктологи, онкологи, хирурги, детские хирурги, анестезиологи, химиотерапевты, гастроэнтерологи, эндоскописты, анестезиологи, специалисты по лучевой и морфологической диагностике.

Контакты

Президент Ассоциации колопроктологов Украины, главный внештатный специалист по специальности «Проктология» МЗ Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор М.П. Захараш
Тел.: +380 93 330 70 22
E-mail: mzakharash@yandex.ua

Технический организатор ООО «Ворлдсервис групп» Нина Дзуенко
Тел.: +380 67 209 69 07; e-mail: seminars@worldservice.ua

АНОНС



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Коморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря»



Україна, м. Дніпро
9-10 листопада 2016 р.



Наукова програма заходу охоплює питання:

- коморбідної патології органів травлення;
- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу (зокрема, експериментальні дослідження);
- профілактики, діагностики та лікування (у тому числі хірургічного) захворювань органів травлення;
- коморбідної патології в дитячій гастроентерології;
- міждисциплінарного підходу до вирішення проблеми.

Конференція працюватиме в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів, у тому числі у формі дискусійної панелі, клінічних розборів, консиліумів.

Передбачено участь провідних учених України та зарубіжних колег у вигляді особистої присутності або через телеміст. Участь у конференції безкоштовна.

Науковий керівник: д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, завідувач кафедри гастроентерології та терапії ФПО Дніпропетровської державної медичної академії Ю.М. Степанов.

З усіх питань звертатися до оргкомітету конференції:

Заст. директора інституту з наукової роботи, к. мед. н. В.І. Діденко
e-mail: gastrodnepr@i.ua
тел.: (056) 760-33-05

Пров. наук. співроб., к. мед. н. Н.Г. Гравіровська
e-mail: gastro.grav@gmail.com
тел.: (050) 134-92-54; (098) 828-45-47

Bacillus clausii — пробиотик выбора для лечения диареи

Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, которые при приеме в адекватном количестве полезны для здоровья человека [1]. Штаммы *Bacillus*, являющиеся спорообразующими бактериями, активно применяются в качестве пробиотиков на протяжении пяти последних десятилетий. Преимущество спорообразующих пробиотиков перед неспорообразующими (штаммами *Lactobacillus*) заключается в том, что они являются термостабильными и могут храниться при комнатной температуре без потери жизнеспособности. Спорообразующие бактерии устойчивы к воздействию кислого содержимого желудка (низкому pH) и, следовательно, могут выжить во время транзита к тонкому кишечнику [2, 3]. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что и споры, и клетки *Bacillus clausii* (*B. clausii*) могут прикрепляться к кишечной стенке и колонизировать слизистую оболочку [4]. Три основополагающих обзора предусматривают возможность применения штаммов *B. clausii* в качестве пробиотиков [5-7]. Наиболее интенсивно исследуются такие штаммы *B. clausii*, как *B. subtilis*, *B. clausii*, *B. cereus*, *B. coagulans* и *B. licheniformis* [8].

Клинические исследования B. clausii

B. clausii представляет собой пробиотик, широко применяющийся в Италии с 1960 г. для лечения вирусной диареи у детей и нивелирования побочных эффектов антибиотикотерапии [9]. Ранее нами было проведено исследование антидиарейной активности штамма UBBC-07 *B. clausii* у пациентов с острой диареей (ОД) [10].

В нашем исследовании мы изучали антидиарейную активность штамма UBBC07 *B. clausii* у пациентов с ОД. В проспективном клиническом исследовании II фазы приняли участие 27 пациентов (средний возраст 35,44±8,08 лет), страдавших ОД. Критерием включения был ≥3-кратный жидкий стул в течение 24 ч на протяжении >7 дней. Всем пациентам рекомендовали принимать одну капсулу, содержащую штамм UBBC07 *B. clausii* (2×10⁹ КОЕ), 2 р/сут на протяжении 10 дней. Эффективность терапии оценивали по продолжительности диарейного синдрома, частоте дефекации, интенсивности абдоминальной боли и консистенции каловых масс на 1, 3, 6 и 10 день. Результаты проведенного нами исследования убедительно доказали, что средняя длительность диареи у пациентов, получавших пробиотик, снизилась с 34,81±4,69 до 9,26±3,05 мин/сут (p<0,0001). Кроме того, сократилась частота актов дефекации с 6,96±1,05 до 1,78±0,5 раз/сут (p<0,0001), уменьшилась интенсивность абдоминальной боли с 3,22±0,93 (сильная) до 0,74±0,71 (отсутствие; p<0,0001), улучшилась консистенция кала с 3,93±0,38 (жидкая) до 1,22±0,42 (мягкая; p<0,0001). Значимые статистические межгрупповые различия в безопасности лечения не наблюдались. Наше исследование доказало, что штамм UBBC07 *B. clausii* представляет собой эффективное средство для нивелирования симптомов диареи, не вызывающее появления каких-либо нежелательных реакций.

Исследования, проведенные другими учеными, подтвердили эффективность и безопасность *B. clausii* в уменьшении распространенности диареи.

По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, терапия *B. clausii*

снижала вероятность появления побочных действий при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [20]. В данном трайле изучалось влияние *B. clausii* на распространенность (основной показатель) и выраженность антибиотикассоциированных побочных действий при проведении антихеликобактерной терапии. Пациенты, инфицированные *H. pylori* (n=120), были рандомизированы для назначения одной из двух схем лечения. Часть больных получали стандартную 7-дневную тройную терапию рабепразолом (20 мг 2 р/сут), кларитромицином (500 мг 2 р/сут), амоксициллином (1000 мг 2 р/сут) и *B. clausii* (2×10⁹ КОЕ) начиная с первого дня лечения на протяжении 14 дней. Другим больным была назначена эта же 7-дневная тройная терапия, но с применением плацебо (3 р/сут) также в течение 14 дней. Побочные действия оценивались при помощи валидизированного опросника и регистрировались на протяжении 4 недель после начала лечения. Установлено, что распространенность тошноты, диареи и эпигастриальной боли у пациентов, получавших *B. clausii*, была значительно меньше, чем в группе плацебо.

Таким образом, бактериотерапия с применением *B. clausii* уменьшает частоту возникновения наиболее распространенных побочных действий (тошноты, диареи, эпигастриальной боли), вызванных приемом антибактериальных препаратов при проведении эрадикации *H. pylori*, по сравнению с плацебо.

Клиническое исследование, анализировавшее эффективность *B. clausii* в профилактике антибиотикассоциированной диареи (ААД) у филиппинских младенцев и детей младшего возраста, доказало снижение распространенности диареи в группе пациентов, принимавших *B. clausii* [22]. В этом многоцентровом рандомизированном открытом клиническом исследовании сравнивались две параллельные группы, состоявшие из младенцев и детей младшего возраста, которых рандомизировали для приема пробиотических штаммов *B. clausii* или отсутствия данного назначения (контрольная группа) одновременно с проведением антибактериальной

терапии. Пациенты основной группы получали 2 р/сут по одному флакону, содержавшему споры *B. clausii* (2×10⁹ КОЕ), в течение 24 ч после начала терапии антибиотиками и продолжали прием пробиотика до последнего дня лечения антибактериальными препаратами. В контрольной группе только наблюдали за результатами лечения. Длительность терапии колебалась от 7 до 21 дня. Состояние пациентов оценивали ежедневно с момента начала антибиотикотерапии и на протяжении еще 45 дней после ее завершения. В контрольной группе было зарегистрировано 7 случаев диареи, в группе *B. clausii* — 3 (межгрупповые различия статистически недостоверны: p=0,22). Зафиксированная тенденция, хоть и не была статистически значимой, подтверждает уменьшение распространенности ААД на фоне приема *B. clausii*.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Индии, изучалась эффективность вспомогательной терапии *B. clausii* ОД в педиатрической популяции [23, 24]. В этом проспективном исследовании приняли участие дети, страдавшие ОД и находившиеся на лечении в индийском частном высокоспециализированном госпитале. Пациентов разделили на две группы: первую составили дети, получавшие пероральную регидратационную терапию (ПРТ), цинк и *B. clausii* (2×10⁹ КОЕ); в состав второй вошли больные, принимавшие только ПРТ и цинк.

Длительность диареи у пациентов первой группы, которые дополнительно принимали пробиотик, составила 22,64 ч, тогда как у больных второй группы, получавших ПРТ и цинк, этот показатель был равен 47,05 ч (p<0,01).

Частота диареи в первой и второй группах уменьшилась, соответственно, через 24 и 60 ч (p<0,001). Средняя длительность стационарного лечения пациентов первой группы составила 2,78 дня, второй — 4,3 дня. Стоимость лечения также значительно снизилась. Вывод, сформулированный в этом исследовании, гласит: «*B. clausii* сокращают длительность и частоту диареи, а также продолжительность стационарного лечения, уменьшая тем самым стоимость лечения и социальные издержки».

Результаты всех перечисленных исследований приведены в таблице.

Выводы

Клинические преимущества приема пробиотиков связывают в основном с синтезом антимикробных веществ и иммуномодулирующим действием.

B. clausii могут ингибировать рост патогенных микроорганизмов в гастроинтестинальном тракте с помощью трех различных механизмов [21]: колонизации свободных экологических ниш, которые становятся недоступными для роста других микроорганизмов; конкуренции за адгезию к эпителиальным клеткам, что особенно значимо для спор в инициальной или промежуточной фазе роста; синтеза антибиотиков и ферментов, секретируемых в просвет кишечника, в том числе пептидных антибиотиков, активных преимущественно в отношении грамположительных бактерий, и ферментов, проявляющих литическую активность против *Pseudomonas aeruginosa*. M. Urdaci и соавт. [25] доказали, что *B. clausii* обладают противомикробными и иммуномодулирующими свойствами. Установлено, что штаммы *B. clausii* выделяют антимикробные субстанции в окружающую среду. Высвобождение антибактериальных веществ происходит во время фазы стационарного роста и продолжается при спорообразовании. Эти субстанции активны в отношении грамположительных бактерий, в частности *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*. Антимикробные вещества устойчивы к действию субтилизина, протеиназы К, химотрипсина, но чувствительны к воздействию проназы. Изучение иммуносупрессивных свойств штаммов *B. clausii* проводилось в условиях in vitro в культуре клеток мышей швейцарской линии и линии C57 Bl/6j. Ученые [25] доказали, что штаммы *B. clausii*, находясь в вегетативной форме, способны индуцировать активность NOS II синтазы, увеличивать синтез интерферона-γ и пролиферацию CD4+ Т-клеток.

На основании вышеупомянутых исследований можно сделать такие выводы: *B. clausii* — это эффективный пробиотик, который является препаратом выбора для лечения диареи, профилактики ААД и побочных действий, ассоциированных с проведением антихеликобактерной терапии. Этот пробиотик имеет дополнительное преимущество: способность *B. clausii* образовывать споры делает его весьма устойчивым и стабильным пробиотиком, который может храниться при комнатной температуре.

Печатается в сокращении.

Jayanthi N., Ratna Sudha M. (2015) Bacillus clausii — The Probiotic of Choice in the Treatment of Diarrhoea. J Y Phys Ther 5: 211.

Список литературы находится в редакции.

Перевела с англ. Лада Матвеева



Таблица. Суммарная характеристика клинических исследований, изучавших эффективность применения B. clausii в лечении диареи			
Название	Количество пациентов, возрастная группа	Длительность исследования, дозировка	Результаты
Эффективность штамма UBBC 07 <i>B. clausii</i> в лечении пациентов, страдающих ОД [10]	27 амбулаторных пациентов (мужчины/женщины: 15/12) Возраст: 35,44±8 лет	10 дней Одна капсула, содержащая штамм UBBC 07 <i>B. clausii</i> (2×10 ⁹ КОЕ), 2 р/сут на протяжении 10 дней	В конце исследования все пациенты отметили уменьшение длительности диареи и частоты дефекации, улучшение консистенции стула
Терапия <i>B. clausii</i> для уменьшения побочных эффектов антихеликобактерной терапии: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [20]	Основная группа: 60 амбулаторных пациентов (мужчины/женщины: 33/27) Возраст: 46,2±12,83 года Группа плацебо: 60 амбулаторных пациентов (мужчины/женщины: 25/35) Возраст: 43,1±13,36 года	Основная группа: тройная терапия кларитромицином (500 мг 2 р/сут), амоксициллином (1000 мг 2 р/сут), рабепразолом (20 мг 2 р/сут) на протяжении 7 дней плюс пробиотик (1 флакон 3 р/сут; каждый флакон содержит 2×10 ⁹ спор <i>B. clausii</i>) на протяжении 14 дней во время проведения эрадикации и 1 неделю спустя Группа плацебо: та же терапия, но без пробиотика	Зафиксированы достоверные различия между основной группой и группой плацебо в распространенности тошноты, диареи и эпигастриальной боли В группе <i>B. clausii</i> наблюдалось более значимое снижение риска развития диареи по сравнению с группой плацебо через одну и две недели Средняя интенсивность и частота возникновения тошноты и диареи были также достоверно меньше при приеме <i>B. clausii</i>
Эффективность и безопасность <i>B. clausii</i> в профилактике ААД у филиппинских младенцев и детей младшего возраста: многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование [22]	Амбулаторные пациенты: основная группа — 162 человека группа плацебо — 61 человек Возраст: 6 мес — 12 лет	Пациенты основной группы два раза в сутки получали флакон, содержащий споры <i>B. clausii</i> (2×10 ⁹), в течение 24 ч с момента начала антибактериальной терапии и вплоть до ее окончания (длительность приема антибиотиков — 8 дней)	В группе, принимавшей <i>B. clausii</i> , зафиксировано снижение распространенности диареи
<i>B. clausii</i> в качестве вспомогательной терапии ОД у детей [24]	131 госпитализированный ребенок: 83 мальчика, 48 девочек Возраст пациентов первой группы — 69 мес Возраст пациентов второй группы — 62 мес Возраст: 6 мес — 12 лет	Две группы: первая — дети, которые получали ПРТ, цинк и <i>B. clausii</i> вторая — дети, принимавшие только ПРТ и цинк Дети принимали одну мини-бутылочку, содержащую 2 млрд спор <i>B. clausii</i> , каждые 12 ч на протяжении 5 дней. Их состояние оценивали через 6, 12, 24, 36, 48, 60 и 72 ч	Зафиксировано значительное уменьшение длительности и частоты диареи. Отмечено уменьшение продолжительности стационарного лечения и, следовательно, сокращение финансового бремени

Пазлы панкреатології

Такое интригующее название президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (г. Лиман) Наталья Борисовна Губергриц дала докладу, с которым она выступила в рамках Европейского мастер-класса по панкреатологии, состоявшегося 26-27 мая этого года в г. Киеве. Выступление, в котором были подробно рассмотрены возможности и перспективы применения при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ) урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), получило высокую оценку европейских ученых, принимавших участие в работе данного форума, а также аудитории украинских специалистов. Представляем вниманию читателей его краткий обзор.



— Многочисленные положительные свойства УДХК хорошо известны: она оказывает противовоспалительное, детоксикационное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, антиапоптотическое, антифибротическое, холеретическое и иммуномодулирующее действие. Следует отметить, что данные механизмы действия вполне востребованы при целом ряде заболеваний ПЖ. Кроме того, УДХК обладает способностью стабилизировать мембраны тучных клеток, улучшать клеточное взаимодействие и способствует регенерации печени. Изменяя состав пула желчных кислот, УДХК ингибирует всасывание холестерина в кишечнике, снижает литогенность желчи и таким образом способствует литолиту желчных камней.

Сведения о том, как влияет УДХК на поджелудочную железу, на сегодняшний день еще весьма ограничены. Так, было показано, что при интрадуоденальном введении УДХК стимулирует панкреатическую ацинарную секрецию: возможно, за счет притока экстрацеллюлярного кальция, а возможно, за счет выброса секретиноподобных субстанций, тогда как таурохолата и тауродезоксихолаты, напротив, ингибируют внешнюю секрецию ПЖ (Н. Shinozaki et al., 1992, 1995). При введении УДХК в двенадцатиперстную кишку в течение длительного времени увеличивается продукция панкреатических ферментов и фракция выброса желчного пузыря при пищевой стимуляции (А. Lanzini et al., 1990; К. Miyasaki et al., 1986). Для создания функционального покоя билиарно-панкреатической зоны в межпищеварительный период УДХК способна ингибировать сократительную активность желчного пузыря, панкреатическую секрецию и выброс панкреатического полипептида РР, не влияя при этом на антродуоденальную моторику (М.В. Neubrand et al., 2004). Что же касается влияния УДХК на эндокринную функцию ПЖ, то на модели сахарного диабета (СД) было доказано, что прием УДХК снижает уровень глюкозы крови за счет увеличения количества секреторных гранул в β -клетках и, следовательно, усиления продукции инсулина (О. Lukivskaya et al., 2004).

Особого внимания заслуживают эффекты УДХК при панкреатитах различной этиологии. Установлено, что УДХК уменьшает выраженность холестаза и воспалительную клеточную инфильтрацию вокруг междольковых панкреатических протоков. Пациентам с панкреатитом, получавшим лечение УДХК, значительно реже проводилось хирургическое лечение — холецистэктомия или сфинктеротомия (V.A. Sarasvat et al., 2004). УДХК оказалась эффективна также при аутоиммунном панкреатитом холангите (Н.В. van Buuren et al., 2006; R. Pohl et al., 1997). УДХК показана больным с панкреатитом, развившимся на фоне язвенного колита (S. Nakamura et al., 1999). Японские ученые показали, что при аутоиммунном панкреатите монотерапия УДХК может быть альтернативой назначению кортикостероидов, особенно при сопутствующем СД (К. Tsubakio et al., 2004).

Лечение УДХК детей с идиопатическим фиброзирующим панкреатитом позволяет увеличить период для диагностического поиска и в ряде случаев избежать оперативного вмешательства (J. Rosenbaum et al., 2009). УДХК эффективна в профилактике рецидивирующего острого панкреатита при гипертриглицеридемическом панкреатите (G. Bottani et al., 1986). УДХК целесообразно назначать пациентам с аномалиями желчных и панкреатических протоков для профилактики панкреатита (T. Nakamura et al., 1984).

Лечение больных хроническим билиарным панкреатитом УДХК в течение длительного времени позволило предотвратить формирование желчных камней и рецидивы панкреатических атак на протяжении длительного времени (44 мес) (Е. Ros et al., 1991). Эффективность лечения рецидивирующего острого идиопатического панкреатита (ИП) УДХК сопоставима с результатами хирургического и эндоскопического лечения (V.A. Sarasvat et al., 2004):

- бессимптомное течение на протяжении 6–48 мес было достигнуто у всех больных, перенесших холецистэктомию или эндоскопическое лечение;
- панкреатических атак не было в течение 9–18 мес у 80% больных, принимавших УДХК.

Хорошо известно, что УДХК эффективна для профилактики образования билиарного сладжа у пациентов, придерживающихся низкокалорийной диеты, и способствует исчезновению кристаллов холестерина в желчи при ИП, который, согласно современным представлениям, связан чаще всего с билиарным сладжем. УДХК в дозе 12,5–15 мг/кг эффективна в лечении билиарного сладжа в 87% случаев (Р.Н. Broomfield et al., 1998; Shifmann et al., 1995; L.J. Worobetz et al., 1993; E. Ros et al., 1991; P.A. Testoni et al., 2000; С.С. Чубенко, 2004). Длительная терапия УДХК предотвращает новые панкреатические атаки при рецидивирующем панкреатите или ИП в 75% случаев (P.A. Testoni et al., 2000).

Нами было проведено собственное исследование, целью которого являлась оценка эффективности УДХК в комплексном лечении хронического билиарного панкреатита. Основную группу составили 56 пациентов с хроническим билиарным панкреатитом, которые получали базисную терапию в сочетании с препаратом УДХК Урсолизин (капсулы 300 мг, Магис, Италия), а группу сравнения — 56 больных с данной патологией, получавших только базисное лечение (диета, антибактериальные, антисекреторные средства, спазмолитики, препарат панкреатина в минимикросферах). Выбор препарата Урсолизин в качестве объекта исследования был обусловлен его высоким качеством, удобством клинического применения и наличием убедительной доказательной базы. Как показал анализ полученных результатов, на фоне лечения с включением препарата Урсолизин в основную группу достоверно чаще по сравнению с контрольной группой фиксировалось купирование болевого синдрома. После лечения с применением препарата Урсолизин у пациентов основной группы уровень иммуно-реактивного трипсина в крови был достоверно ниже, а продукция липазы — достоверно выше, чем в контрольной группе. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о значительном и еще до конца не раскрытом терапевтическом потенциале УДХК при хроническом билиарном панкреатите.

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
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, 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
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту 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, 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. Майданик**, 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. Пяньків**, 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. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи 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 Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Олена Терещенко

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Антон Вовчак

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 Головоко

МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Зоя Маймескул

Мирошлана Табачук

АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Ганна Дребот

Леся Іванченко

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалан Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; 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 30.09.2016 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Злоупотребление алкоголем и заболевания органов пищеварения: медико-социальные аспекты проблемы

Заболевания, связанные со злоупотреблением алкоголем, широко распространены в развитых странах мира, где алкогольные напитки достаточно дешевы, повсеместно доступны и активно продвигаются на рынке компаниями-производителями. Фактически этанол представляет собой самое доступное психоактивное вещество, наиболее часто вызывающее психическую и физическую зависимость. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включают этанол в топ-5 главных факторов риска заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире, согласно их последним оценкам, от заболеваний, непосредственно вызванных употреблением алкоголя, ежегодно умирает 3,3 млн человек (R.J. Dinis-Oliveira et al., 2015). Это обусловлено тем, что в течение последних 60 лет объемы потребления алкоголя в мире неуклонно возрастали, что закономерно привело к росту распространенности тяжелых заболеваний, связанных с алкогольной зависимостью (J. Guirguis et al., 2015). Что же касается Украины, то в мировом рейтинге наша страна занимает одно из первых мест по показателю потребления алкоголя на душу населения, составляющего 15,6 л (Т.С. Грузеева та співавт., 2016).

Длительное, регулярное употребление алкоголя сопровождается поражением многих органов и систем организма, и в первую очередь органов пищеварения. К сожалению, пациенты зачастую недооценивают негативное влияние употребления алкоголя на организм и скрывают этот факт от лечащих врачей, что задерживает установление точного диагноза и начало адекватного, комплексного лечения с применением медикаментозных средств и современных психотерапевтических методик. Поэтому при обследовании врачам необходимо не только тщательно анализировать анамнестические сведения, сообщаемые самим пациентом, но и обращать пристальное внимание на объективные клинические признаки, которые могут косвенно свидетельствовать о возможном длительном злоупотреблении алкоголем (стеатоз печени, петехии, желтушность кожи и склер, ксантелазмы, синдром мальнутриции, гинекомастия у мужчин и т.п.).

Сегодня можно с уверенностью говорить о том, что в ближайшие годы ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения, вызванными злоупотреблением алкоголем, станет ключевым приоритетом в повседневной клинической практике каждого гастроэнтеролога. Безусловно, в последние годы все мы являемся свидетелями впечатляющих успехов и достижений современной гастроэнтерологии: так, уже сегодня мы наблюдаем значительный прогресс в профилактике и лечении вирусных гепатитов, обусловленный появлением высокоэффективных противовирусных препаратов и доступностью вакцинации против гепатита В, относительную стабилизацию распространенности ожирения и разработку многообещающих инновационных подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита. Однако, к сожалению, в отношении распространенности и тяжести течения заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголем, нет каких-либо оснований даже для сдержанного оптимизма – совершенно очевидно, что актуальность данной проблемы по-прежнему будет только возрастать. При этом существующая система профилактики злоупотребления алкоголем и лечения связанных с ним заболеваний оказывается неэффективной и не отвечает современным требованиям. Роль медицинского сообщества в решении данных проблем трудно переоценить, ведь именно эксперты в области организации здравоохранения и клиницисты могут обосновать новые подходы к первичной профилактике алкогольной зависимости, разработать алгоритмы раннего активного выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, и создать систему организации оказания им своевременной профессиональной помощи, реабилитации и ресоциализации. О медико-социальных аспектах злоупотребления алкоголем, его роли в развитии различных заболеваний органов пищеварения, а также о современных возможностях их профилактики и лечения мы беседуем с ведущими отечественными экспертами в области гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии.

О специфической этиологической роли злоупотребления алкоголем в развитии заболеваний органов пищеварения на основании последних научных данных подробно рассказала главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко.



– Длительное злоупотребление алкоголем закономерно приводит к поражению практически всех органов и систем организма с развитием целого ряда заболеваний. Клинически различают 2 понятия: бытовое пьянство и алкоголизм. В первом случае это люди, регулярно употребляющие спиртные напитки в количествах, достаточных для того, чтобы вы-

зывать поражение печени и других органов, но продолжающие контролировать количество выпитого, во втором – формируется алкогольная зависимость, приводящая к тяжелым медико-социальным последствиям. Сегодня психиатры кодируют этот диагноз согласно МКБ-10: класс V, рубрика F10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя». Врачи других специальностей могут оперировать понятием «хроническая алкогольная интоксикация» (ХАИ), которое в равной мере применимо для всех форм злоупотребления алкоголем.

Злоупотребление алкоголем – один из важнейших, убедительно доказанных этиологических факторов, вызывающих заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и поджелудочной железы. Заболевания органов пищеварения, вызванные воздействием алкоголя, широко распространены в популяции и характеризуются высокими показателями смертности. Алкоголь влияет на моторику пищевода, желудка и тонкой кишки, а также оказывает прямое и дозозависимое повреждающее воздействие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, поэтому хронический гастрит (поверхностный либо

атрофический) – типичное явление у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Слабоалкогольные напитки (в особенности получаемые путем ферментации) являются мощными стимуляторами желудочной секреции, крепкие – напротив, тормозят секрецию соляной кислоты. Злоупотребление алкоголем рассматривается в качестве одного из факторов, который усугубляет клиническое течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также повышает риск развития НПВП-гастропатий. Влияние алкоголя на поджелудочную железу опосредовано преимущественно системными холинергическими механизмами; при хроническом алкоголизме после рецидивирующих субклинических воспалительных эпизодов развивается хронический алкогольный панкреатит. В настоящее время установлено, что алкоголь способен вызывать изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры и приводить к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Хотя этанол сам по себе не канцерогенен, в настоящее время есть данные о том, что злоупотребление алкоголем может играть определенную роль в развитии некоторых видов опухолей ЖКТ. Так, хронический алкоголизм значительно повышает риск плоскоклеточного рака пищевода (S.V. Siegmund, M.V. Singer, 2005). Кроме того, алкоголизм ассоциирован с повышенным риском развития рака толстой кишки, ротовой полости, глотки, гортани, печени и молочной железы (Y. Cao, E.L. Giovannucci, 2016).

Абсорбируясь в желудке и в верхних отделах тонкой кишки, алкоголь метаболизируется преимущественно в печени (лишь около 2% выводится легкими и почками). Если количество принятого алкоголя превышает метаболизирующую способность печени, то накапливаются токсические вещества (в первую очередь ацетальдегид), запуская процессы перекисного окисления липидов и повреждения клеточных мембран. Метаболизм алкоголя происходит при участии либо цитоплазматической алкогольдегидрогеназы, либо микросомального этанолового окисления цитохрома P450 2E1 (CYP2E1). Первый путь является ведущим у лиц, не злоупотребляющих алкоголем; злоупотребление алкоголем индуцирует цитохром P450 2E1. Печень является главным органом-мишенью при злоупотреблении

алкоголем, и распространенность алкогольной болезни печени (АБП), включающей целый спектр последовательно развивающихся патологических процессов (стеатоз печени, острый и хронический алкогольный гепатит, фиброз и цирроз печени – ЦП), продолжает расти во всем мире. Довольно часто АБП сочетается с периферической полинейропатией, кардиопатией, хроническим панкреатитом, язвенной болезнью, нефропатией и др.

К сожалению, возможности эффективного лечения заболеваний органов пищеварения у пациентов с алкоголизмом существенно ограничиваются их низкой мотивацией к сотрудничеству с врачом. С помощью лекарственных средств мы можем контролировать лишь часть патологических процессов, имеющих место при хроническом алкоголизме, поэтому для получения оптимального результата лечения крайне важен междисциплинарный подход к ведению таких больных. Он подразумевает использование современных психотерапевтических методик, которые позволяют добиться у многих больных осознанного сокращения объемов потребления алкогольных напитков или полного воздержания от употребления алкоголя. Поэтому если пациенту самостоятельно не удастся отказаться от алкоголя, необходимо обязательно прибегнуть к помощи специалистов – психиатров, психотерапевтов, наркологов.

Полный отказ от употребления спиртного является краеугольным камнем лечения пациентов со всеми без исключения заболеваниями органов пищеварения, вызванными злоупотреблением алкоголем. Доказано, что даже при сформировавшемся алкогольном ЦП после прекращения принятия алкоголя происходит ремоделирование тканей цирротической печени и отмечается значительное улучшение прогноза в плане продолжительности жизни.

Крайне важным аспектом злоупотребления алкоголем, который порой игнорируется практикующими врачами и о котором хотелось бы сказать отдельно, является влияние ХАИ на нутритивный статус пациента. Вместе с тем мальнутриция – наиболее частое и универсальное следствие АБП, которое оказывает отрицательное влияние на клинические исходы. Поэтому особое внимание должно уделяться организации питания таких больных. Пациенты с ХАИ, как

правило, страдают дефицитом массы тела. В результате окисления 1 г этанола вырабатывается 7 ккал. Однако эти калории не имеют питательной ценности. Алкоголики получают большое количество энергии (500 мл водки обеспечивает примерно 1400 ккал), но не получают пластических веществ, что приводит к разрушению собственных белков и формирует трофологическую недостаточность. Витаминную недостаточность ликвидируют назначением комплекса витаминов группы В с дополнительным включением фолиевой и липоевой кислот. Из микроэлементов акцент делают на цинк и селен. Установлено, что дефицит цинка, который имеют 40% больных ЦП, значительно усиливает проявления печеночной энцефалопатии. Известно также, что алкогольдегидрогеназа является цинк-зависимым ферментом. Напомним, что при ХАИ следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащенных железом.

Доктор медицинских наук, профессор Марина Борисовна Щербинина (Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара) продолжила тему алкогольного поражения печени и подробно рассмотрела механизмы развития, принципы профилактики и лечения АБП.



— Риск развития у конкретного индивидуума алкогольной зависимости и значимого алкоголь-индуцированного повреждения печени определяется целым рядом конституциональных и генетических факторов, а также факторов окружающей среды. Семейный и наследственный характер алкогольной зависимости хорошо известен, но к настояще-

му времени не обнаружено явных генов-кандидатов, за исключением вариантов генов, кодирующих ферменты алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы. Безусловно, поражения органов и систем при ХАИ носят полиорганный характер. Однако, как хорошо известно практикующим врачам, именно печень является основным органом-мишенью, который первым подвергается пагубному воздействию алкоголя. Поражения печени, развивающиеся у лиц, которые длительно злоупотребляют алкоголем, сегодня обозначают термином АБП. Фактически этот диагноз объединяет все последовательные этапы алкогольного поражения печени — начиная от алкогольного стеатогепатита и заканчивая алкогольным ЦП в терминальной стадии. В патогенезе АБП можно выделить следующие основные звенья: токсическое действие алкоголя и его метаболитов, в частности ацетальдегида, оксидативный стресс, воспаление и иммунный ответ, фиброгенез. Важнейший фактор — некроз гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием алкоголя. Под влиянием этанола происходит повреждение плазматических и интрацеллюлярных мембран клеток путем выведения фосфатидилхолина и других фосфолипидов. Как следствие, повышается проницаемость мембран, происходит нарушение мембранного транспорта и функций рецепторов. Одновременно с этим развивается оксидативный стресс. Его результатом является деградация полиненасыщенных жирных кислот реактивными формами кислорода и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ способны реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, и могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, стимулирующих аутоиммунный ответ. Это второй весомый фактор в прогрессировании заболевания. Именно иммунными механизмами объясняют случаи продолжения развития АБП с последующей трансформацией в ЦП после прекращения употребления алкоголя. Клиническими доказательствами участия адаптивной иммунной системы в патогенезе АБП являются обнаружение циркулирующих антител к измененным алкоголем собственным гепатоцитам, поликлональная гиперпродукция γ -глобулинов, выявление в ткани печени CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, продукция интерферона- γ и фактора некроза опухоли в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов. Повреждение гепатоцитов, клетки воспаления (лимфоциты, полиморфноядерные клетки), выделяющие

ряд факторов роста и цитокинов, эндотоксин, поступающий из кишечника в результате избыточного бактериального роста преимущественно за счет грамнегативной флоры и прочее способствуют активации, миграции и делению клеток Ито, усиливающих синтез коллагена, что лежит в основе формирования ЦП.

Безусловно, наиболее распространенным заболеванием у лиц, злоупотребляющих алкоголем, является **стеатогепатоз**. Он характеризуется накоплением в печеночных клетках макровезикулярных включений триглицеридов. Стеатогепатоз протекает бессимптомно и часто бывает случайной диагностической находкой.

Гистологическая картина **алкогольного гепатита** характеризуется жировой дегенерацией гепатоцитов, нейтрофильной инфильтрацией паренхимы и перипортальным фиброзом. Возникает нарушение кровоснабжения паренхимы печени за счет капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла с развитием ишемических некрозов гепатоцитов. Схожие признаки наблюдаются и при других патологических состояниях, включая ожирение и сахарный диабет, при которых их обозначают термином «неалкогольный стеатогепатит». Течение алкогольного гепатита может быть бессимптомным, однако результаты биохимических исследований свидетельствуют о нарушении функций печени. Тяжелый алкогольный гепатит часто проявляется в виде безболевой желтухи.

К факторам риска формирования **алкогольного ЦП** относят количество употребляемого алкоголя, его вид, кратность употребления, нутритивный статус, наличие сахарного диабета 2-го типа, инфицирование вирусами гепатитов, синдром перегрузки железом, женский пол, этническую принадлежность и генетический полиморфизм ферментов, обеспечивающих выведение этанола из организма, в частности алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы и цитохрома P450. Для алкогольного ЦП характерно изменение генома гепатоцитов с формированием клонов патологически измененных клеток. Вследствие этого развивается иммуновоспалительный процесс с избыточным отложением коллагена в перисинусоидальном пространстве. Микроскопически в печеночной паренхиме образуются ложные дольки, не имеющие центральной вены. Такие пациенты чаще всего обращаются по поводу симптомов, обусловленных сниженной синтетической функцией печени и/или портальной гипертензией. Известно, что с поражением печени связаны до 90% случаев смерти среди пациентов с алкогольным ЦП, треть из них вызвана гепатоцеллюлярной карциномой.

Важно подчеркнуть, что в большинстве случаев АБП характеризуется обратимостью (даже на стадии ЦП) при условии отказа пациентом от употребления спиртных напитков. У лиц, продолжающих злоупотреблять алкоголем, примерно в 30% случаев стеатогепатоз прогрессирует до развития ЦП в течение 10 лет. При составлении диеты пациенту необходимо обеспечить коррекцию нутритивного статуса. В этой связи следует сохранить энергетическую ценность пищи исходя из 40 ккал/кг и 1,0–2,0 г белка/кг. Дозу белка подбирают индивидуально в зависимости от степени печеночной энцефалопатии и переносимости. Предпочтение отдают белкам растительного происхождения и лактоальбуминам, поскольку они обладают лучшей переносимостью. В рационе должно быть ограничение животных жиров и достаточное количество углеводов, которые способны снижать концентрации аммиака и триптофана в плазме крови. Важно помнить, что восполнение дефицита витаминов группы В и фолиевой кислоты является залогом успешной реализации терапевтического действия адеметионина. Присутствующий дефицит витаминов и минералов следует учитывать и в плане лечения анемии и неврологических проявлений.

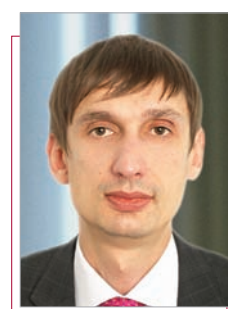
Обязательно проведение дезинтоксикационной терапии. Одной из первых стандартных процедур является санация кишечника. Это приобретает особое значение в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. Из медикаментозной терапии используют очищение толстого кишечника с помощью лактулозы. Параллельно назначают антибиотики, подавляющие бактерии, продуцирующие в кишечнике аммиак и другие токсины.

В настоящее время предпочтение отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами — цiproфлоксацину и рифаксимину. Возможен вариант применения соответствующих инфузионных препаратов и энтеросорбентов.

В случаях высокой активности процесса используют кортикостероиды, что при АБП обосновано наличием аутоиммунного компонента. Имеются данные о положительном эффекте пентоксифиллина. Усилия терапии должны быть сосредоточены на профилактике и лечении известных осложнений алкогольного ЦП.

Как и в других случаях патологии печени, при АБП следует использовать препараты гепатопротекторного действия. Одним из наиболее эффективных гепатопротекторов является адеметионин, поскольку этот препарат решает основные задачи лечения — обеспечивает функциональное восстановление печени и головного мозга, а также способствует коррекции эмоциональных проблем, имеющих место в связи со злоупотреблением алкоголем и течением абстинентного синдрома. Однако назначение адеметионина не ограничивает одновременное использование других гепатопротекторов, представляющих средства патогенетической терапии. У каждого из них есть свои механизмы и точки реализации позитивного терапевтического влияния. При необходимости адеметионин легко сочетается с препаратами этой группы без лекарственных взаимодействий. Одной из наиболее удачных комбинаций признано сочетание адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты.

При дальнейшем прогрессировании алкогольного ЦП методом выбора может стать трансплантация органа при условии минимум 6-месячной абстиненции.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Диетология», кандидат медицинских наук Олег Витальевич Шве́ц акцентировал внимание на социальных аспектах злоупотребления алкоголем и сформулировал ключевые стратегические направления работы, реализация которых может привести к снижению его

влияния на показатели заболеваемости и смертности в Украине.

— Воздействие алкоголя на организм чрезвычайно многогранно. Помимо характерных поражений органов пищеварения, которые выявляет врач-гастроэнтеролог при обследовании пациента, злоупотребляющего алкоголем, ХАИ оказывает выраженное неблагоприятное влияние на центральную нервную систему и поведение человека. Хорошо известно, что злоупотребление алкоголем провоцирует социально опасные, девиантные формы поведения, значительно повышающие риск травм, дорожно-транспортных происшествий, а также совершения суицида и насильственных действий по отношению к окружающим людям. Кроме того, состояние алкогольного опьянения способствует рискованному сексуальному поведению и незащищенным половым контактам, что существенно повышает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем. Среди последних в практике гастроэнтерологов особенно актуальны вирусные гепатиты В и С, а также их сочетание с ВИЧ-инфекцией. Для пациентов с ХАИ характерно состояние иммуносупрессии, что повышает риск развития у них любых инфекционных осложнений (особенно послеоперационных) и туберкулеза. В настоящее время получены доказательные данные о значимой роли злоупотребления алкоголем в развитии таких онкологических заболеваний, как рак ротовой полости и глотки, рак пищевода, желудка, толстой кишки и молочной железы.

Однако, несмотря на все эти установленные и хорошо известные факты, масштабы проблемы злоупотребления алкоголем не имеют заметной тенденции к уменьшению. Так, в европейском регионе ВОЗ, к которому, кстати, относится и Украина, объемы потребления населением алкогольных напитков настолько высоки, что злоупотребление алкоголем

Продолжение на стр. 18.

Злоупотребление алкоголем и заболевания органов пищеварения: медико-социальные аспекты проблемы

Продолжение. Начало на стр. 16.

занимает одно из основных мест в структуре факторов, определяющих показатели заболеваемости и смертности. По данным профессора Ларса Меллера (L. Moller, 2015), в возрастной группе мужчин от 15 до 64 лет 1 из 7 случаев смерти непосредственно вызван употреблением алкоголя, а у женщин той же возрастной категории – 1 из 13.

В ответ на этот глобальный вызов еще в 2010 г. на 63-й Всемирной ассамблее здравоохранения была одобрена Глобальная стратегия по сокращению пагубного употребления алкоголя. Несколько позже (в 2012 г.) ВОЗ был выпущен Европейский план действий по сокращению пагубного употребления алкоголя на 2012-2020 гг. Он предусматривает принятие мер в 10 основных сферах: политической, экономической, общественной деятельности и здравоохранении. Эксперты, разработавшие этот план, в первую очередь акцентируют внимание на необходимости лидерства и приверженности к выполнению данной программы действий, поскольку стабильное межсекторальное взаимодействие требует всесторонней информированности и политической воли. Важнейшее значение отводится системе оказания медицинской помощи, которая играет центральную роль в решении проблем со здоровьем у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Поощряется активность общин и правительственных органов в принятии эффективных подходов

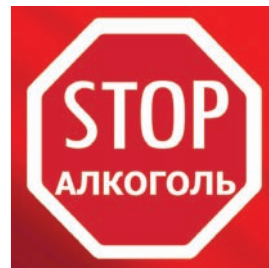
к предотвращению и сокращению злоупотребления алкоголем. Интересно, что отдельным пунктом в Европейском плане действий по сокращению пагубного употребления алкоголя выделены меры по противодействию вождению в нетрезвом состоянии как чрезвычайно опасному для водителей, пассажиров и других участников дорожного движения. Подчеркивается, что весьма эффективными в плане снижения уровня злоупотребления алкоголем в популяции в целом и среди несовершеннолетних в частности являются меры по регулированию торгового оборота и ограничению доступности и возможностей использования современных технологий рекламы алкогольных напитков. Действенным экономическим рычагом ограничения употребления алкоголя является государственное регулирование ценовой политики, к изменениям которой особо чувствительны молодые люди и лица, страдающие поздними стадиями хронического алкоголизма. Также в документе акцентируется внимание на важности минимизации негативных последствий употребления алкоголя и алкогольной интоксикации, в том числе снижения риска совершения насильственных действий. Не утрачивает своей актуальности и борьба с употреблением незаконно произведенного алкоголя (в том числе производимого в домашних условиях). Следует отметить, что для получения объективных данных об успешности реализации этого программного документа необходимо осуществление соответствующего мониторинга.

Учитывая европейский вектор развития современной Украины, мы также должны активно двигаться в направлении сокращения употребления алкоголя и стремиться к реализации системных подходов, перечисленных в упомянутом Европейском плане действий по сокращению пагубного употребления алкоголя. Сегодня на уровне экспертов Министерства здравоохранения Украины, Министерства образования и науки Украины, Министерства юстиции Украины, Министерства экономического развития и торговли Украины и ряда других правительственных органов, а также органов местного самоуправления и негосударственных организаций уже разработана Украинская национальная стратегия, направленная на уменьшение вреда, связанного с употреблением алкоголя (План действий по уменьшению злоупотребления алкоголем), в составе Национального плана действий по борьбе с неинфекционными заболеваниями в рамках программы «Здоровье-2020: Европейская политика в поддержку действий государства и общества в интересах здоровья и благополучия» на период до 2020 года. Данная стратегия подразумевает в первую очередь объективную оценку ситуации с употреблением алкоголя в Украине и в целом соответствует по своей сути вышеупомянутому Европейскому плану действий по сокращению пагубного употребления алкоголя. Следует подчеркнуть, что одним из основных направлений реализации Украинской национальной стратегии, направленной на уменьшение вреда, связанного с употреблением алкоголя, являются меры на уровне службы здравоохранения, а это означает признание крайне важной роли каждого украинского врача в предотвращении заболеваний, напрямую связанных со злоупотреблением алкоголем.

Подготовила Елена Терещенко

3

В помощь практикующему врачу



Злоупотребление алкоголем – это регулярное употребление спиртных напитков в дозах, ассоциированных с риском повреждения внутренних органов. Для женщин это более 2-3 доз в день, или 14 доз в неделю, для мужчин – более 3-4 доз в день, или 21 доза в неделю (табл. 1).

Таблица 1. Дозы алкоголя, ассоциированные с риском вреда здоровью (по данным ВОЗ*)				
	Стандартные дозы** (12,7 мл этанола) в неделю	Крепкие напитки (водка, коньяк, виски), мл в неделю	Сухое вино 11-13% об., мл в неделю	Пиво (5% об.), мл в неделю
Мужчины	≥ 21	≥ 670	≥ 2050	≥ 5330
Женщины	≥ 14	≥ 420	≥ 1400	≥ 3500

*WHO International guide for monitoring of alcohol consumption and related harm // <http://who.int/publication/en>. International Center for Alcohol Policies (ICAP). The ICAP Blue Book, Module 20: Standard Drinks.
 **Стандартная доза алкоголя (один драйнк) – количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта (чистый алкоголь). (Количество стандартных доз, или драйнков, рассчитывается так: объем тары [л] X объемный % этилового спирта [мл/100 мл] X 0,789.)

Выявление факта злоупотребления алкоголем имеет важное значение для дальнейшего ведения пациента, выработки рекомендаций по изменению образа жизни и назначения при необходимости соответствующей медикаментозной терапии. Поскольку многие пациенты на приеме у врача скрывают свое пристрастие к алкоголю, в подобной ситуации при сборе анамнеза рекомендуется применять специальные анкеты-опросники (В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, 2007).

Одним из наиболее популярных является опросник CAGE (табл. 2). Положительный ответ на 2 вопроса и более указывает на скрытую привязанность к алкоголю.

Тест CAGE

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете.

При утвердительном ответе – «Да», при отрицательном ответе – «Нет».

Таблица 2. Тест CAGE	
С	Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
А	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
Г	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
Е	Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

С хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) часто связано развитие алкогольной депрессии.

Выявить у пациента алкогольную депрессию также может помочь специальный опросник (табл. 3а, 3б). Рекомендации по оценке скрининговых анкет и отбору больных для клинической диагностики депрессивных состояний включают положительные ответы не менее чем на три любых вопроса; положительные ответы на 4-й и 5-й вопросы одновременно; положительный ответ на 6-й вопрос (изолировано или в любой комбинации); положительный ответ на 7-й вопрос (изолировано или в любой комбинации). В сомнительных случаях необходима консультация врача-психиатра.

Скрининговая анкета для выявления депрессии

Уважаемый пациент!

Вам предлагается заполнить опросник, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы каждый пункт был заполнен.

Таблица 3а. Скрининговая анкета опросника для выявления депрессии	
Ф.И.О.	
Пол: мужской/женский	
Год рождения/возраст	
Дата	
Профессиональная занятость	
Работаю	Временно не работаю
Инвалид вследствие заболевания	Пенсионер по возрасту
Семейное положение	
Состою в браке	Незаконченное среднее
Вдовец/вдова	Среднее
В разводе либо расстались	Незаконченное высшее
В браке никогда не состоял(а)	Высшее

Таблица 3б. Скрининговые вопросы для выявления депрессии			
Скрининговые вопросы		Ответы	
№ п/п	В течение последнего месяца Вы часто испытываете:	Да	Нет
1	Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела		
2	Ощущение слабости, упадка сил		
3	Нарушение сна		
4	Снижение интереса к привычным занятиям		
5	Снижение удовольствия от ранее приятного		
6	Чувство подавленности, угнетенности		
7	Чувство беспокойства, напряженности		

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний



НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

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

* у складі антихелікобактерної терапії

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

Коротка інформація про лікарський засіб ДЕ-НОЛ®. Склад. Діюча речовина: вісмуту субцитрат колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi_2O_3 , який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат. Код АТС A02B X05. **Показання.** Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинений *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 14 років призначають по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу. Дітям віком від 8 до 14 років призначають по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітям віком від 4 до 8 років призначають у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування — 4–8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: при кватеротерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, лансопрозолем, рабепразолом, пантопрозолем або езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії — 10–14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом®: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз — перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® — до 6 тижнів (максимум — 8 тижнів). **Побічні ефекти.** З боку травного тракту: випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. З боку імунної системи: анафілактична реакція. Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Існують протипоказання. **Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.drifz.kiev.ua/.**

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

 **astellas**
Світло, що веде до життя

Современные принципы ведения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: обзор актуальных рекомендаций

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – наиболее распространенное хроническое гастроэнтерологическое заболевание, затрагивающее не менее 20-25% всей взрослой популяции и имеющее ярко выраженную тенденцию к дальнейшему увеличению роста заболеваемости (за последние 10 лет – в 3 раза, ежегодный прирост – около 5%) не только в развитых странах Европы и США, но и в странах Юго-Восточной Азии, в частности в Японии, Сингапуре и Китае. ГЭРБ характеризуется высоким уровнем рецидивирования, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов и во многих случаях требует применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни. Пациенты с ГЭРБ являются основными потребителями ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые в настоящее время применяют приблизительно 5% населения развитых стран.

К факторам, способствующим изменению эпидемиологии ГЭРБ, относят увеличение продолжительности жизни, пандемию ожирения, рост распространенности коморбидной патологии, обуславливающей ГЭРБ (сахарный диабет, неврологические расстройства и др.), бесконтрольный прием медикаментов, уменьшение распространенности инфекции *Helicobacter (H.) pylori*. Одним из важнейших факторов, способствующих развитию ГЭРБ, в настоящее время признано ожирение. Так, при избыточной массе тела относительный риск развития ГЭРБ (особенно тяжелых рефлюкс-эзофагитов) повышается в 1,7 раза, а при ожирении – в 2 раза.

Проблема своевременной диагностики и лечения ГЭРБ по-прежнему остается актуальной, в связи с чем в последние годы регулярно разрабатываются и обновляются клинические рекомендации по этому вопросу. Действующими руководствами по диагностике и ведению больных ГЭРБ служат клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Американского колледжа гастроэнтерологии, принятые, соответственно, в 2008 и 2012 г. Следует подчеркнуть, что оба руководства стали первыми клиническими рекомендациями по ведению больных ГЭРБ, основанными на данных доказательной медицины. При разработке их основных положений использовалась система GRADE, выделяющая различные уровни доказательств и силу рекомендаций. Высокий уровень доказательств означает, что дальнейшие исследования для изменения мнения относительно эффективности вмешательства не требуются. Средний (умеренный) уровень предполагает необходимость дополнительных исследований относительно установления эффективности, а низкий уровень означает, что ожидаются новые исследования, которые могут изменить мнение об эффективности данного вмешательства. Сильные (строгие) рекомендации подразумевают, что желаемые эффекты вмешательства явно перевешивают нежелательные, а условные рекомендации говорят о том, что однозначного мнения экспертов не существует. Ниже приводятся основные положения этих документов.

Диагностика ГЭРБ

Одним из основных ключевых положений в отношении диагностики ГЭРБ остается рекомендация о том, что предварительный диагноз ГЭРБ должен ставиться на основании типичных симптомов – изжоги и кислой регургитации. Во всех таких случаях рекомендуется проводить начальное эмпирическое лечение ИПП: так называемый ИПП-тест (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). При наличии типичных симптомов ГЭРБ проводить верхнюю эндоскопию (эзофагогастродуоденоскопию – ЭГДС) нет необходимости. Она показана только при наличии тревожных симптомов, у пожилых пациентов, для скрининга пациентов с высоким риском осложнений, при загрудинной боли, предположительно связанной с рефлюксом (после исключения коронарной патологии), и у пациентов, не отвечающих на прием ИПП. При отсутствии пищевода Барретта и новых симптомов повторные эндоскопии проводить не следует. Рутинные биопсии из дистального пищевода для подтверждения диагноза ГЭРБ также не используются (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Для рутинной диагностики ГЭРБ

категорически не рекомендуется проводить обычное рентгенологическое исследование с барием (*строгие рекомендации, высокий уровень доказательств*). Манометрия пищевода самостоятельной диагностической роли при ГЭРБ также не имеет и показана только при планировании хирургической фундопликации как составная часть предоперационного обследования (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*).

Пищеводный рН-мониторинг (или лучше – импеданс-рН-мониторинг) проводится в ситуациях, когда диагноз ГЭРБ остается под вопросом, как часть дообследования пациентов, рефрактерных к ИПП, а также перед началом эндоскопического или хирургического лечения у пациентов с неэрозивной ГЭРБ (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). Кроме того, он рассматривается в основном как тест, позволяющий оценивать ассоциацию симптоматики с наличием рефлюкса (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). При эндоскопически подтвержденном наличии короткого или длинного сегмента пищевода Барретта амбулаторный рН-мониторинг рефлюкса для подтверждения ГЭРБ не требуется (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Скрининг на инфекцию *H. pylori* среди пациентов с ГЭРБ не рекомендуется, а эрадикация инфекции *H. pylori* как рутинный метод антирефлюксной терапии не показана (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*).

Ведение пациентов с ГЭРБ

Модификация образа жизни и питания. Учитывая, что ожирение в настоящее время рассматривается как один из важнейших факторов риска, всем пациентам с ГЭРБ, имеющим избыточную массу тела / ожирение, или тем, кто недавно набрал лишние килограммы, рекомендуется похудение (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Пациентам с ночными симптомами ГЭРБ следует приподнимать головной конец кровати и не есть за 2-3 часа до сна (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*). Рутинное прекращение курения и приема алкоголя, так же, как и исключение пищи, традиционно рассматриваемой в качестве триггеров рефлюкса (шоколад, кофеин, острые блюда, цитрусовые и др.), для улучшения симптоматики ГЭРБ не рекомендуется, поскольку убедительных доказательств эффективности в отношении улучшения качества жизни пока не получено (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*). Такой подход может быть показан только избранным пациентам, отмечающим явную связь изжоги с определенными продуктами. Тем не менее среди врачей стремление к модификации диеты у пациентов с ГЭРБ по-прежнему остается распространенным. Так, в одном из исследований 56% пациентов с ГЭРБ получили от врачей рекомендации по ограничению приема определенных продуктов, а 37% – по ограничению приема кофеина.

Начальное медикаментозное лечение. В качестве лечебного метода выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита обычно рекомендуется 4-8-недельный курс применения ИПП. При этом отмечается, что существенных различий в конечной эффективности тех или иных ИПП при ГЭРБ нет (*строгие*



С.М. Ткач

рекомендации, высокий уровень доказательств). Тем не менее при необходимости длительного приема ИПП, часто возникающей при ГЭРБ, а также при приеме многих других препаратов для лечения сопутствующей патологии желательно принимать более безопасный ИПП, не оказывающий перекрестных межлекарственных взаимодействий. К таким препаратам относится пантопразол (**Контролок**), в отношении которого отмечены только единичные примеры лекарственного взаимодействия. В отличие от омепразола и других ИПП, пантопразол (**Контролок**) не вызывает взаимодействия при одновременном применении с фенитоином, варфарином, диазепамом, R-варфарином, бета-блокаторами, теофилином, диклофенаком, фенацетином, ацетаминифеном, кларитромицином и другими препаратами, метаболизирующимися с участием *CYP2C19* и *CYP3A4*. Поэтому при необходимости длительного сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. В случаях когда дополнительно рекомендуется эрадикация инфекции *H. pylori*, наилучшим базисным препаратом также является пантопразол (**Контролок**), который не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином – основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, также метаболизирующимся цитохромной системой P450. Такое сочетание снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения. Пантопразол также не показывает клинически значимых перекрестных реакций с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в первую очередь с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяемых препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП или при необходимости продолжения приема диклофенака даже в случае развития НПВП-гастропатии, дополнительным лечебным препаратом выбора также является пантопразол (**Контролок**).

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

что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта.

В отличие от других ИПП, которые обратимо связывают в протонной помпе (ПП) цистеин 813 или 321, пантопризол (**Контролок**) связывается сразу с двумя цистеинами ПП — 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибирования ПП и кислотной продукции. Поэтому если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с ПП, то в случае с пантопризолом — за счет синтеза новых ПП, который требует времени. Поэтому и период восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопризола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, в то время как для пантопризола — примерно 46 ч. То есть пантопризол (**Контролок**) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект и является одним из самых эффективных и безопасных ИПП.

Продолжительность первичного лечения в основном зависит от выраженности рефлюкс-эзофагита: в легких случаях оно может ограничиваться 4-недельным приемом ИПП, а при тяжелых рефлюкс-эзофагитах и их осложнениях — пролонгироваться до 12 недель.

Традиционные ИПП с замедленным высвобождением для максимального контроля за интрагастральным pH должны приниматься строго за 30-60 мин до еды (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*), в то время как новые ИПП с немедленным высвобождением можно более гибко дозировать в зависимости от времени приема пищи (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Лечение ИПП должно начинаться с однократного приема препарата утром до завтрака (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Согласно последним данным, ИПП безопасны для беременных и могут применяться при наличии клинических показаний (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*).

Пациентам с частичным ответом на однократный прием стандартных доз ИПП можно менять время их приема или назначать двойные дозы, особенно пациентам с ночными симптомами и расстройством сна (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). Кроме того, у пациентов с частичным ответом на ИПП дополнительный лечебный эффект может оказать назначение

двукратного приема ИПП в день или переход на другой ИПП (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*). ИПП-неответчики должны быть дообследованы как пациенты с рефрактерной ГЭРБ (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*).

Тактика ведения при недостаточной эффективности ИПП. Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения ГЭРБ, некоторые пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Так, примерно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половину пациентов симптомы продолжают беспокоить после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. Подсчитано, что в среднем 1 из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП. Несмотря на то что большинство ИПП назначается 1 р/сут, значительная часть пациентов принимают эти препараты 2 р/день. Многие пациенты, получающие терапию ИПП, часто продолжают испытывать изжогу и самостоятельно дополняют прописанные им ИПП другими препаратами, чаще всего — антацидами. Несмотря на клиническую эффективность, доступные в наше время ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность на протяжении ночи у значительной части как здоровых людей, так и пациентов с ГЭРБ, у которых степень облегчения симптомов остается субоптимальной. Поэтому важной проблемой у больных ГЭРБ продолжает оставаться ночной кислотный прорыв, который кроме того, что обуславливает развитие симптоматики, также вносит вклад в развитие эрозивного эзофагита.

Во многом недостаточный эффект классических ИПП связан с особенностями их действия и особенностями физиологии ПП париетальной клетки. Как известно, ИПП ингибируют секрецию соляной кислоты путем ковалентного связывания только с активными ПП. Для их активации необходим прием пищи, поэтому оптимальное ингибирование кислотной продукции требует приема ИПП натощак, примерно за 30 мин до еды. Однако при этом после приема стандартной дозы традиционных ИПП блокируется только 70-80% ПП, в то время как около 25% от их общего количества остаются неактивными. Поэтому 20-30% ПП после приема стандартных доз традиционных ИПП не блокируются,

к тому же около 25% ПП ежедневно регенерируют, обеспечивая новую кислотную продукцию. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибированными, восстановленными или новыми ПП, что, в свою очередь, является одной из основных причин отсутствия 24-часового контроля кислотности при однократном приеме стандартных доз традиционных ИПП.

В связи с этим в последние годы для повышения эффективности разработаны новые формы существующих ИПП и новые соединения. В частности, важной стратегией повышения эффективности ИПП стало создание новых форм с модифицированным (продленным) высвобождением ИПП, которые полезны для потенциального подавления секреции кислоты в ночное время ввиду их контролируемого и длительного высвобождения. Эта стратегия в настоящее время рекомендуется многими гастроэнтерологическими ассоциациями, которые в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями разрабатывают новые формы ИПП с замедленным и контролируемым высвобождением.

Данная стратегия впервые была успешно реализована компанией Takeda при разработке правовращающего изомера лансопризола с модифицированным высвобождением — *декслансопризола*, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) еще 30 января 2009 г. и в настоящее время зарегистрирован во многих странах мира (в том числе и в Украине) под торговой маркой **Дексилант**. Сам по себе правовращающий изомер лансопризола имеет более медленный клиренс и, соответственно, более высокие концентрации в плазме крови, чем левовращающий изомер. Кроме того, на сегодняшний день **Дексилант** — первый и единственный ИПП с механизмом двухфазного высвобождения. Его особенностью является то, что каждая капсула препарата **Дексилант** содержит 2 типа гранул в кишечнорастворимых оболочках, растворяющихся при разном уровне pH. Такой механизм разработан специально для продления действия препарата (B.W. Behm, D.A. Peura, 2011). Гранулы 1-го типа составляют 25% дозы и растворяются в проксимальных отделах тонкой кишки при pH 5,5 в течение 1-2 ч после приема препарата, в то время как гранулы 2-го типа составляют 75% дозы, растворяются в дистальных отделах тонкой кишки при pH 6,75 и обеспечивают вторую фазу высвобождения через 4-5 ч после приема препарата (D.A. Peura et al., 2013).

Исследования по фармакокинетике препарата **Дексилант** продемонстрировали, что его временной профиль характеризуется двумя различными пиками плазменной концентрации, возникающими соответственно через 1-2 и 4-5 ч после приема, а при 24-часовом интрагастральном pH-мониторировании было зафиксировано более длительное подавление желудочной секреции, чем при применении других ИПП (N. Vakil et al., 2009). В частности, сравнительные исследования на здоровых добровольцах показали, что длительность поддержания терапевтической концентрации декслансопризола на протяжении 24 ч превышала таковую для эзомепразола и напрямую коррелировала с процентным соотношением времени уровня интрагастрального pH >4, который в течение суток был выше, чем при применении эзомепразола (M. Kukulka et al., 2011). Средние значения pH желудочного содержимого у 48 здоровых добровольцев после ежедневного применения декслансопризола в разное время дня не показали каких-либо различий в зависимости от времени приема препарата (утром, днем или вечером) и приема пищи (натощак, за 5-30 мин до завтрака, после завтрака и т.д.) (R.D. Lee et al., 2009, 2010).

Анализ результатов контролируемых исследований показал, что декслансопризол в исследуемых дозировках имел преимущество над стандартными формами лансопризола (30 мг) при заживлении эрозивных эзофагитов любой степени тяжести (P. Sharma, 2009). Дополнительное исследование также продемонстрировало большую эффективность декслансопризола по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешении изжоги (пациенты не испытывали изжоги на протяжении более чем 96% всего времени) в течение 6-месячного периода поддерживающей терапии (D.C. Metz, 2009). **Дексилант** в дозе 30 мг был высокоэффективным в лечении ночных изжоги и расстройств сна, связанных с ГЭРБ (R. Fass, 2011). Таким образом, **Дексилант** представляет собой препарат,

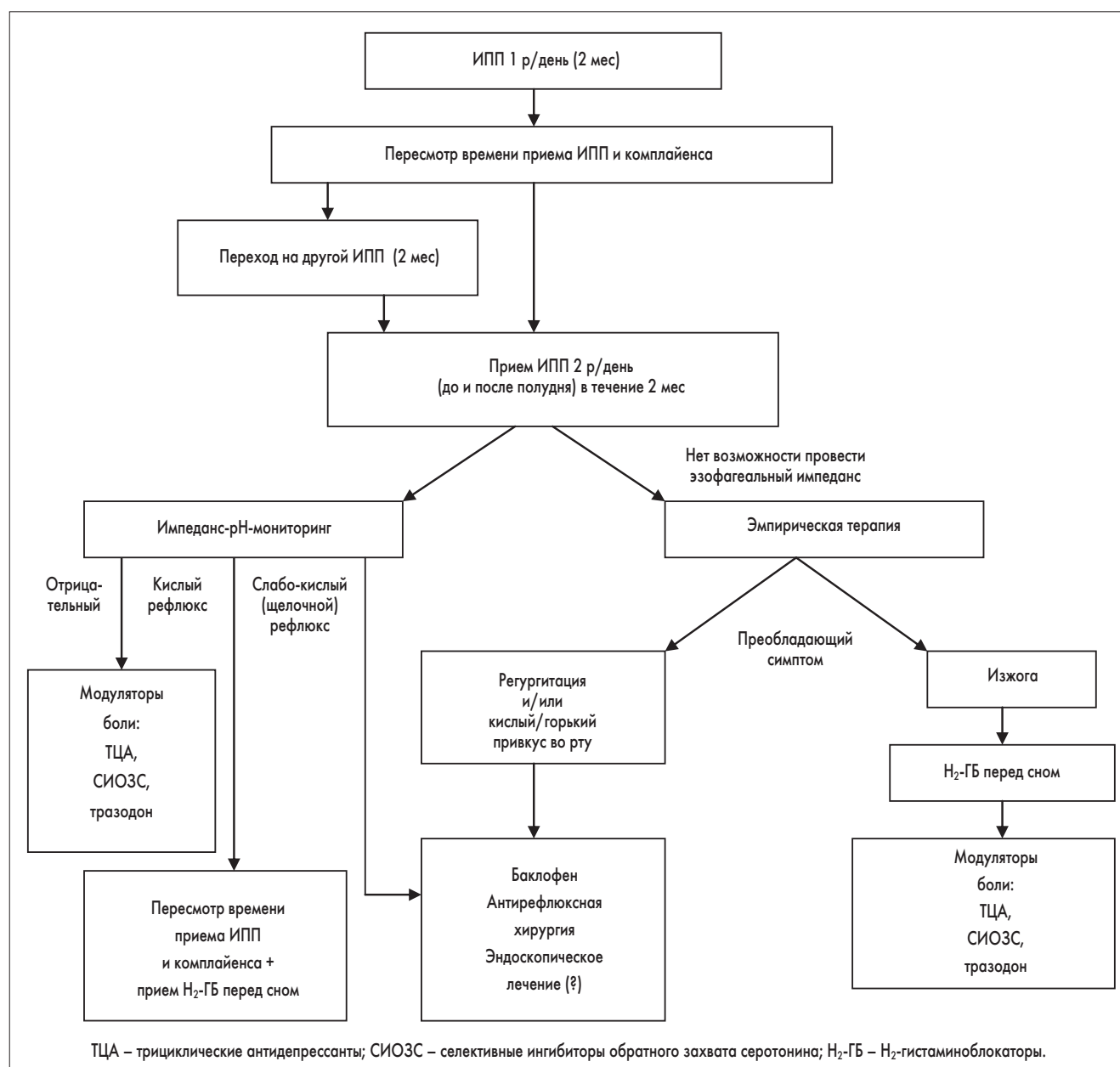


Рис. Алгоритм ведения больных с рефрактерной ГЭРБ

Продолжение на стр. 22.

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

Современные принципы ведения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: обзор актуальных рекомендаций

Продолжение. Начало на стр. 20.

который содержит изомер ИПП декслансопрозол в уникальной форме выпуска, обеспечивающей двухфазное высвобождение, и предназначен для длительного подавления выработки соляной кислоты в желудке. Благодаря системе двухфазного высвобождения этот препарат обеспечивает более длительное подавление секреции кислоты, чем лансопрозол и эзомепразол. Дексилант выпускается в капсулах по 30 и 60 мг для перорального применения 1 р/сут вне зависимости от приема пищи. Основными показаниями для применения препарата Дексилант являются симптоматическая терапия неэрозивной ГЭРБ (30 мг 1 р/сут 4 недели), начальная терапия рефлюкс-эзофагитов любой степени тяжести (60 мг 1 р/сут 8 недель) и поддерживающая терапия рефлюкс-эзофагитов (30 мг 1 р/сут до 6 мес). Профиль безопасности и переносимости препарата Дексилант сопоставим с лансопрозолом.

Тактика ведения больных с рефрактерной ГЭРБ. Пациентов, у которых ИПП в двойных дозах при соблюдении комплайенса не оказывают достаточного эффекта, следует рассматривать как больных, имеющих рефрактерную ГЭРБ. Первым шагом при ведении таких больных должна быть оптимизация ИПП-терапии (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*), в частности назначение препаратов, способных контролировать интрагастральный pH в течение 24 ч (Дексилант). Всем больным с рефрактерной ГЭРБ обязательно проводится ЭГДС для исключения других причин изжоги и диспепсических симптомов (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*). Пациенты с рефрактерной ГЭРБ и негативными данными ЭГДС (при типичной симптоматике) либо дообследованные другими специалистами (при экстраэзофагеальных симптомах) должны пройти амбулаторный пищево́дный pH-мониторинг (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). Рефлюкс-мониторинг вне приема ИПП может проводиться любым методом (pH- или импеданс-pH-мониторинг) (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Тестирование на фоне приема ИПП для исключения некислотных рефлюксов проводится только путем импеданс-pH-мониторинга (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Алгоритм ведения больных с рефрактерной ГЭРБ представлен на рисунке.

Пациенты с негативными данными импеданс-pH-мониторинга редко имеют ГЭРБ, и ИПП-терапия у них должна быть прекращена (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). У рефрактерных пациентов с объективно подтвержденным рефлюксом в качестве причины симптомов должны рассматриваться другие дополнительные методы лечения, такие как хирургия или применение ингибиторов спонтанных релаксаций нижнего пищево́дного сфинктера (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*).

Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: астма, хронический кашель и ларингиты. Согласно существующим представлениям, ГЭРБ должна рассматриваться как потенциальный сопутствующий фактор риска у пациентов с астмой, хроническим кашлем и ларингитом. Пациенты с экстраэзофагеальными симптомами ГЭРБ, не отвечающие на ИПП-терапию, должны быть тщательно дообследованы соответствующими специалистами, такими как отоларинголог, пульмонолог, аллерголог (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). Все такие пациенты должны пройти тщательное обследование для выявления других (не связанных с ГЭРБ) причин (*строгие рекомендации, средний уровень доказательств*). В качестве метода постановки диагноза ГЭРБ-ассоциированных астмы, хронического кашля и ларингита ЭГДС не рекомендуется (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*), а диагноз рефлюкс-ларингита не может быть поставлен исключительно на основании данных ларингоскопии (*строгие рекомендации, средний уровень*

доказательств). У всех пациентов с экстраэзофагеальными симптомами, не имеющих типичных симптомов ГЭРБ, до назначения ИПП необходимо проводить пищево́дный pH-мониторинг (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*).

Лечение ИПП рекомендовано при наличии экстраэзофагеальных симптомов у пациентов, имеющих также типичные симптомы ГЭРБ (*строгие рекомендации, низкий уровень доказательств*). Неотвечики на прием ИПП должны пройти дальнейшее дообследование — такое же, как при рефрактерной ГЭРБ (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*). Пациентам с экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ, не отвечающим на антисекреторную терапию ИПП, хирургическое лечение не назначают (*строгие рекомендации, средний уровень доказательств*).

Осложнения ГЭРБ. Пациентам с ГЭРБ и высоким риском, основанным на эпидемиологических данных, необходимо назначить эндоскопический скрининг на пищевод Барретта (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*). У пациентов с пищеводом Барретта симптоматику лечат таким же образом, как и у пациентов без такового (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Пациенты с пищеводом Барретта должны проходить периодическое эндоскопическое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями для таких пациентов (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*).

После дилатации пептических стриктур пищевода проводят продолжительную ИПП-терапию для уменьшения симптомов дисфагии и предотвращения повторных дилатаций (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). При рефрактерных комбинированных стриктурах вследствие ГЭРБ могут применяться инъекции кортикостероидов непосредственно в область стриктур (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*).

Поддерживающее медикаментозное лечение. Поддерживающее лечение ИПП показано больным с ГЭРБ, у которых после отмены ИПП вновь появляются симптомы, а также пациентам с осложнениями, включая эрозивные эзофагиты и пищевод Барретта (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). При необходимости длительного приема ИПП назначаются в наименьших эффективных дозах, включая терапию «по требованию» или интермиттирующую терапию (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*).

H₂-гистаминоблокаторы могут применяться как вариант поддерживающей терапии у пациентов с неэрозивной ГЭРБ, если они облегчают изжогу (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*). H₂-гистаминоблокаторы также можно назначать на ночь в дополнение к дневному приему двойных доз ИПП отдельным пациентам с подтвержденным ночным кислотным прорывом, хотя это может сопровождаться развитием тахифилаксии после нескольких недель приема (*условные рекомендации, низкий уровень доказательств*). Лечение ГЭРБ некислотоснижающими препаратами, включая прокинетики и/или баклофен, у больных с ГЭРБ без дополнительного диагностического обследования проводится не должно (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Сукральфат у небеременных пациенток с ГЭРБ терапевтического значения не имеет (*условные рекомендации, умеренный уровень доказательств*).

Хирургическое лечение ГЭРБ. Хирургическое вмешательство рассматривается как одна из терапевтических стратегий для длительного лечения ГЭРБ, однако оно не рекомендовано пациентам, не отвечающим на ИПП (*строгие рекомендации, высокий уровень доказательств*). Хирургическое лечение у тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным хирургом (*строгие рекомендации, высокий уровень доказательств*). Всем пациентам с неэрозивной ГЭРБ, у которых планируется

хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищево́дный pH-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии или склеродермии (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*). Больным с ожирением и ГЭРБ, нуждающимся в операции, также рекомендуется бариатрическая операция (обычно — желудочное шунтирование) (*условные рекомендации, средний уровень доказательств*). Кроме традиционной фундопликации FDA утвердило два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ — установку магнитного кольца (система LINX) в области нижнего пищево́дного сфинктера (НПС) при его несостоятельности и электрическую стимуляцию НПС с помощью специальной системы EndoStim. Проспективное мультицентровое исследование показало, что лапароскопическая установка магнитного устройства (LINX Reflux Management System, Torax Medical) в область НПС приводила к исчезновению эзофагеальных и экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ у 88% больных в течение первого года, 88 и 90% больных в течение второго и третьего года, а также к выраженному улучшению качества жизни и прекращению приема ИПП у 84% больных. Такой побочный эффект, как дисфагия, наблюдался лишь у 13% больных, а эндоскопическая дилатация потребовалась только 3,5% пациентов. Завершившиеся в США в декабре 2012 г. исследования системы электрической стимуляции НПС EndoStim показали, что ее установка позволила добиться значительного улучшения со стороны рефлюксной симптоматики у 77% больных, вплоть до отмены ИПП, которая сохранялась в течение 1 года и более. Применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернативы медикаментозному или традиционному хирургическому лечению в настоящее время не может быть рекомендовано (*строгие рекомендации, умеренный уровень доказательств*).

Таким образом, современная диагностика ГЭРБ в подавляющем большинстве случаев основывается на оценке клинических симптомов и ИПП-тесте, в то время как верхняя эндоскопия проводится только по соответствующим показаниям. Краеугольным камнем лечения ГЭРБ по-прежнему остается кислото-снижающая терапия по принципу «чем сильнее, тем лучше», а именно применение мощных антисекреторных препаратов, таких как ИПП. С целью оптимизации лечения ГЭРБ следует более широко применять ИПП, способные эффективно контролировать внутрижелудочный pH в течение 24 ч, такие как стерео-изомеры ИПП с модифицированным высвобождением (Дексилант). Хирургическое, эндоскопическое и другое альтернативное лечение ГЭРБ следует рассматривать в качестве резервных методов терапии.

Литература

- Allen L. et al. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 787-94.
- Alexandropoulou K., van Vlymen J., Reid F. et al. Temporal trends of Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux and related oesophageal cancer over a 10-year period in England and Wales and associated proton pump inhibitor and H2RA prescriptions: a GPRD study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013 Jan; 25(1): 15-21.
- Basu K.K. Concise guide to management of reflux disease in primary care. Prescriber 2012; 23(15-16): 19-28.
- Behm B.W., Peura D.A. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5: 439-45.
- Boeckxstaens G., El-Serag H., Smout A. et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014; 63(7): 1185-93.
- Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Smout A.J. Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2013; 381: 1933-1942.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710-17.
- DEXILANT (dexlansoprazole) Prescribing Information DEX006 R20, revised August 2013.
- El-Serag H., Beecher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32(6): 720-737.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63: 871-80.
- Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. J Clin Gastroenterol 2007 Feb; 41(2): 131-7.
- Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135: 1383-1391.
- Kahrilas P.J., Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? Gut 2012; 61(10): 1501-1509.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology, Vol. 108, March 2013, p. 308-328.
- Kukulka M. et al. Clin Exp Gastroenterol 2011; 4: 213-20.
- Lee R.D. et al. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1001-11.
- Peura D.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 810-8.
- Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment Pharmacol Ther 2008; Vol. 27: p. 249-256.
- Vakil N. et al. Curr Med Res Opin 2009; 25: 627-38.
- Wu J. et al. Am J Gastroenterol 2007; 102 (Suppl 2): S124.

UA/ (PRIF)/0916/0032

При содействии ООО «Такеда Україна»



Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: какими возможностями мы располагаем сегодня?

6 апреля 2016 года в г. Киеве состоялось заседание ведущих украинских экспертов в области гастроэнтерологии. В рамках мероприятия они обменялись мнениями по вопросам оптимизации антихеликобактерной терапии (АХБТ) у пациентов с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori* (*Hp*), и обсудили проект Резолюции совета экспертов по данной проблеме. Поскольку на сегодняшний день убедительно доказано, что персистенция *Hp*-инфекции является одним из основных этиологических факторов, вызывающих развитие атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и рака желудка (РЖ), вопрос эффективной эрадикации *Hp* у всех инфицированных пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны приобретает приоритетное значение для каждого практикующего гастроэнтеролога.



Работу круглого стола открыла 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, профессор, доктор медицинских наук **Наталья Вячеславовна Харченко**,

которая посвятила свое выступление современным возможностям профилактики РЖ при *Hp*-ассоциированных заболеваниях.

— Рак желудка — это глобальная медицинская проблема во всем мире, поскольку он характеризуется высокой заболеваемостью и отсутствием ранних специфических симптомов, что, к сожалению, в итоге зачастую обуславливает несвоевременную диагностику, низкую эффективность лечения, низкую 5-летнюю выживаемость и высокую смертность. Популяционный скрининг проводится только в странах с самым высоким уровнем заболеваемости РЖ (Япония и Южная Корея). При таком уровне заболеваемости, как в странах ЕС и США, повсеместный скрининг признан экономически неоправданным, что также усложняет профилактику и раннее выявление РЖ. В Украине по данным за 2013 г. в структуре смертности от злокачественных новообразований РЖ занимал второе место у лиц обоих полов (после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин). Доказанными факторами риска развития РЖ являются *Hp*-инфекция, высокое содержание соли в рационе, пернициозная анемия, аденоматозные полипы, хронический атрофический гастрит, воздействие облучения и перенесенная резекция желудка. Особого внимания заслуживает рассмотрение тех особенностей питания, которые могут способствовать развитию РЖ. К ним относятся употребление рафинированной и жареной пищи, которое повышает количество канцерогенных и снижает активность антиканцерогенных факторов, отсутствие в продуктах питания грубых пищевых волокон, голодание. Диетологические рекомендации по первичной профилактике онкологической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подразумевают исключение жарки как способа приготовления пищи, регулярное употребление в пищу капусты (содержит особые компоненты, обладающие антиканцерогенной активностью — гликозинаты), кресс-салата, бобовых (содержат изофлавоноиды), а также продуктов с высоким содержанием пищевых волокон и каротиноидов. Следует употреблять не менее 500 г фруктов и овощей в сутки — равными порциями 5 раз в день. По данным ВОЗ, 50% онкологических заболеваний можно избежать, изменив образ жизни, и в том числе и рацион.

Распространенность хеликобактерной инфекции очень высока во всем мире; в Украине этот показатель достигает 80% (С.М. Ткач, 2015). Основную роль в канцерогенезе играют штаммы *Hp*, продуцирующие такие факторы патогенности, как цитотоксин CagA и вакуолизирующий токсин VacA. Высокоиммуногенный белок CagA, пептидогликан и другие продукты «островка патогенности» *Hp* повреждают клетки эпителия и межклеточные контакты, стимулируют пролиферацию и воспаление посредством активации выработки интерлейкина-8. Пациенты, инфицированные CagA+-штаммами *Hp*, имеют больший риск развития язвенной болезни и РЖ, чем носители других штаммов (J.G. Kusters, 2006; M.R. Amieva, E.M. El-Omar, 2008). Вакуолизирующий цитотоксин VacA также представляет собой высокоиммуногенный белок, продуцируемый 50% штаммов *Hp*. VacA изменяет проницаемость мембраны, нарушает эндосомальную и лизосомальную

активность, повреждает цитоскелет клетки. VacA индуцирует процессы воспаления и апоптоза париетальных клеток, что может приводить к развитию атрофии. Он модулирует функцию В- и Т-лимфоцитов, ингибируя процесс презентации антигена и их пролиферацию. Следует отметить, что гетерогенность гена, кодирующего VacA, обуславливает экспрессию разных типов этого белка различными штаммами *Hp*. Наиболее выраженные патогенные свойства имеют штаммы CagA+ VacA s1/m1.

Установлено, что даже при наличии атрофии и кишечной метаплазии желудочного эпителия можно добиться регресса этих гистологических изменений с помощью успешной эрадикации *Hp*. В недавно проведенном мета-анализе 16 клинических исследований (Y.G. Kong, 2014) было продемонстрировано, что эрадикация *Hp* приводит к статистически значимому регрессу атрофии слизистой оболочки как в теле, так и в антральном отделе желудка. Что же касается регресса кишечной метаплазии после эрадикации *Hp*, то он отмечается только в антральном отделе, но не в теле желудка. Европейские рекомендации по эндоскопической диагностике раннего рака и предраковых состояний (MAPS) указывают, что эффективность диагностики предраковых изменений и раннего РЖ повышается при использовании узкоспектральной эндоскопии (NBI), при необходимости — в сочетании с увеличительной эндоскопией. Для адекватной морфологической оценки необходимо брать по меньшей мере 4 биоптата из проксимальной и дистальной части желудка. Пациенты с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией нуждаются в эрадикации *Hp* и регулярном наблюдении. Пациенты с дисплазией низкой степени подлежат повторному осмотру не позднее чем через 12 мес после ее выявления, а с дисплазией высокой степени и карциномой в пределах слизистой оболочки — эндоскопической резекции слизистой оболочки/диссекции подслизистого слоя. С точки зрения канцеропревенции эрадикация *Hp* наиболее эффективна при ее проведении на ранних стадиях заболевания (до развития атрофии).

Согласно положениям Маастрихтского консенсуса IV, эрадикация *Hp* обязательна (P. Malfertheiner et al., 2012):

- при наличии диагноза РЖ у родственников первой степени родства;
- у пациентов с новообразованием желудка в анамнезе, после эндоскопического лечения или резекции желудка;
- у пациентов с атрофическим гастритом;
- у пациентов с длительным подавлением кислотопродукции;
- у пациентов, имеющих серьезные факторы риска РЖ со стороны внешней среды (курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах/шахтах);
- у *Hp*-положительных пациентов, опасющихся развития РЖ.

Проведение эрадикации *Hp* с целью канцеропревенции показано в следующих клинических ситуациях:

- при хроническом гастрите (ХГ), обусловленном *Hp*-инфекцией (в том числе при атрофическом гастрите);
- при длительном приеме ингибиторов протонной помпы — ИПП (например, при эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), когда эрадикационная терапия проводится с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

В любой клинической ситуации, если врач не уверен в необходимости диагностики и лечения *Hp*-инфекции, то дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ (особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом).

К сожалению, эрадикация *Hp* не всегда оказывается эффективной. В настоящее время рассматриваются

различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10–14 дней), применение двойных доз ИПП, дополнительное назначение пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*), а также включение в схему терапии висмута субцитрата коллоидного (действующее вещество оригинального препарата Де-Нол®). Применение висмута субцитрата коллоидного позволяет повысить эффективность эрадикации на 15–20% (P. Malfertheiner et al., 2012; A.F. Cicciaglione et al., 2012; И.В. Маев и соавт., 2012). Де-Нол® уменьшает воспаление СОЖ, напрямую нейтрализует свободные радикалы, снижает активность пепсина и предохраняет от разрушения им эпидермальный фактор роста (ЭФР). Показано, что даже монотерапия препаратом Де-Нол® в течение 28 дней обеспечивала эрадикацию *Hp* у трети (33,3%) пациентов и сопровождалась значимым уменьшением степени воспаления СОЖ.

Кроме того, важнейшее клиническое значение имеет способность висмута субцитрата коллоидного оказывать бактерицидное действие как на вегетативные, так и на кокковые формы *Hp* посредством разрушения клеточной стенки бактерий. У *Hp* отсутствует как первичная, так и вторичная резистентность к висмуту субцитрату коллоидному. Фактически Де-Нол® представляет собой цитопротектор с антибактериальными свойствами. Клеточной мишенью цитопротективного действия висмута субцитрата коллоидного является ДНК клеток генеративной зоны желез желудка — он защищает ДНК от повреждения активными формами кислорода (А.В. Кононов и соавт., 2014). Растворимость висмута субцитрата коллоидного в желудочной слизи в 20–100 раз выше по сравнению с другими препаратами висмута, благодаря чему он проникает в слой надэпителиальной слизи, воздействуя на *Hp* в нише его обитания. Добавление препарата Де-Нол® в схемы антихеликобактерной терапии существенно повышает их эффективность. Кроме того, Де-Нол® подавляет патогенную и условно-патогенную микрофлору кишечника, улучшая тем самым переносимость схем антихеликобактерной терапии.

Таким образом, важными этапами канцеропревенции в гастроэнтерологии являются изменение образа жизни и питания, а также выполнение скрининговых программ. Применение висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®), который оказывает выраженное антихеликобактерное действие и обладает доказанной клинической эффективностью, сегодня является реальной возможностью увеличения частоты успешной эрадикации *Hp*.

О свойствах висмута как химического элемента и о клиническом применении современных препаратов висмута субцитрата рассказала директор ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор **Галина Дмитриевна Фадеевко**.



— Как химический элемент висмут относится к тяжелым металлам (редкоземельный металл) и имеет кристаллическую структуру. Он характеризуется невысокой токсичностью и широко используется в разных отраслях промышленности. Еще в XV веке висмут упоминался в трудах врачей как средство для борьбы с изъязвлениями кожи, а в XVI веке его применяли для грима. Соединения висмута

используют в медицине более 150 лет в качестве подсушивающего и обеззараживающего средства. Висмут способен образовывать соединения с белками, поэтому препараты на его основе обладают вяжущими и антисептическими свойствами. В XVIII веке висмут использовали как адсорбирующее, вяжущее, антисептическое средство в лечении желудочных и кишечных инфекций, воспалительных процессов, в XX веке — для лечения сифилиса и язвенной болезни, в XXI веке — для лечения *Hp*-инфекции, с целью цитопroteкции и обеспечения регенерации СОЖ. В лечении *Hp*-инфекции широко используется висмута субцитрат коллоидный (оригинальный препарат Де-Нол®).

Продолжение на стр. 24.

Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: какими возможностями мы располагаем сегодня?

Продолжение. Начало на стр. 23.

Препараты висмута обладают уникальными свойствами: выраженной антимикробной активностью, отсутствием резистентности к ним у *Hr* и выраженным цитопротективным и регенерирующим эффектом. Механизмы антихеликобактерного действия висмута включают его абсорбцию на поверхности *Hr* с набуханием и последующим лизисом бактериальной клетки, а также блокирование выработки жизненно важных ферментов *Hr* (уреазы, АТФазы, фосфолипазы), снижение подвижности бактерий и уменьшение их способности к адгезии.

Висмутсодержащие препараты являются неотъемлемыми компонентами квадротерапии при лечении *Hr*-инфекции, используемой в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину или при неэффективности тройной терапии. В отличие от производных пенициллина и макролидов, активность которых в отношении *Hr* зависит от pH среды (оптимальный диапазон pH – 3,5–6), для активности солей висмута значения pH практически не имеют значения. К препаратам висмута не существует первичной и вторичной (приобретенной) устойчивости *Hr*, что дает возможность их повторного применения (при необходимости) у одного и того же больного. Достижением последних двух Маастрихтских консенсусов является возможность использования квадротерапии или висмутсодержащей четырехкомпонентной терапии в качестве терапии 1-й линии с увеличением продолжительности курса до 10–14 дней. Неоднократно показано, что четырехкомпонентные схемы более эффективны в отношении эрадикации *Hr*-инфекции.

Висмута субцитрат коллоидный эффективно подавляет адгезию *Hr*, а средняя концентрация висмута в крови после курсового лечения не превышает 3–58 мкг/л (уровень токсичности – 100–500 мкг/л). Висмута субцитрат – сложная соль висмута и лимонной кислоты, что позволяет образовываться молекулам различной структуры сложных конфигураций и в водном растворе приводит к образованию коллоида с мельчайшими частицами висмута (в отличие от других препаратов). Такая особая химическая структура обуславливает главное свойство препарата, отличающее его от других солей висмута: высокую растворимость в воде. Благодаря коллоидной форме висмута субцитрат способен пенетрировать в желудочную слизь, проникать глубоко в желудочные ямки и достигать бактерий, находящихся вне досягаемости для других антибактериальных препаратов.

Наше собственное исследование по изучению биоптатов СОЖ показало, что висмута субцитрат коллоидный пенетрирует через слой слизи в эпителий и межклеточное пространство. Наше исследование с использованием видеозендоскопии на 7-й день приема препарата у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОЖ показало, что висмута субцитрат коллоидный образует защитную пленку, состоящую из коллоидного соединения висмута, прилегающую к краям и дну язвы, но не к окружающей неповрежденной ткани. При эндоскопии обычно образуется белая пленка в месте деструкции. Защитную пленку коллоид образует за счет разницы потенциалов и связывания с сульфогруппами белков подслизистой основы и экстрацеллюлярного матрикса СОЖ (а не за счет pH среды). Диапазон pH, в пределах которого образуется и сохраняет свою структуру пленка, достаточно широк – от 1,5 до 7, что позволяет использовать препарат как в комбинации с антисекреторными средствами, так и без них. Данный эффект не наблюдается ни у одного из других препаратов висмута, что связано с высокой растворимостью висмута субцитрата коллоидного и размерами частиц коллоида.

Висмута субцитрат коллоидный также обладает выраженными цитопротективными свойствами. Он способен связываться с ЭФР, защищая его от разрушения пепсином. Данное свойство позволяет ЭФР накапливаться в области язвенных дефектов, что приводит к повышению его концентрации и ускорению реэпителизации, регенерации слизистой оболочки, более качественному заживлению зоны деструкции (Konturek, 1988; Slomiany, 1990; Калинин, 2001). Кроме того, висмута субцитрат снижает продукцию и активность пепсина, усиливает синтез простагландинов и секрецию бикарбонатов.

Особого внимания заслуживает рассмотрение возможности применения висмута субцитрата коллоидного у пожилых пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОЖ. Считается, что в патогенезе эрозивно-язвенных поражений у пациентов старших возрастных групп важную роль играет нарушение кровообращения в СОЖ и метаболические нарушения, а кислотно-пептический

фактор и *Hr* имеют второстепенное значение. Висмута субцитрат коллоидный эффективен в лечении пожилых пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия *Hr*-инфекции, восстанавливает слизисто-бикарбонатный барьер, нормализует кровоток в зоне поражения и способствует реэпителизации. Поэтому висмута субцитрат коллоидный является препаратом выбора при лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пожилых пациентов, так как не влияет на и без того сниженную у большинства пациентов кислотность, способствует более качественному заживлению язв и препятствует тем самым последующим рецидивам.

В заключение следует подчеркнуть, что все вышеупомянутые свойства висмута субцитрата коллоидного были установлены в ходе исследований с использованием оригинального препарата Де-Нол® и не могут быть автоматически экстраполированы на его генерики. Уникальные свойства оригинального висмута субцитрата коллоидного обеспечивают его высокую клиническую эффективность в лечении пептических язв и эрадикации *Hr*, обуславливают отсутствие снижения чувствительности к препарату, его безопасность и открывают практически неограниченные перспективы для его дальнейшего использования в гастроэнтерологии.

Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов рассказал о практических аспектах диагностики и лечения *Hr*-инфекции.



– В настоящее время общепризнано, что эрадикация *Hr* является важнейшей мерой профилактики развития РЖ. Однако в реальной клинической практике при диагностике и лечении *Hr*-инфекции врачами зачастую допускается ряд ошибок. Так, одной из наиболее распространенных ошибок является определение специфических антител к *Hr* методом ИФА. Ценность данного метода для первичной диагностики весьма сомнительна, а для контроля эрадикации его вообще нельзя использовать ввиду возможности получения ложноположительных результатов, ведь антитела к *Hr* могут сохраняться до 2-х лет.

Сегодня ведение пациентов с *Hr*-инфекцией подразумевает использование оптимальных схем лечения, эффективность которых составляет не менее 85%, и контроль эффективности АХБТ не ранее чем через 1–1,5 мес после завершения приема препаратов. В соответствии с новой системой оценки эффективности эрадикационной терапии она классифицируется как отличная (≥95%), хорошая (≥90%), приемлемая (85–89%) и неприемлемая (<85%). По мнению известного британского гастроэнтеролога Дэвида Грэхема (2014), «...необходимо выбирать терапию эмпирически, и в данном случае лучшим подходом является использование схем, высокая эффективность которых была доказана». В последние годы в Европе и других странах мира отмечается существенное снижение эффективности тройной АХБТ за счет роста резистентности *Hr* к кларитромицину. При этом висмутсодержащая квадротерапия при резистентности *Hr* к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам показала отличную (≥95%) и хорошую (≥90%) эффективность эрадикации (X. Liang et al., 2013).

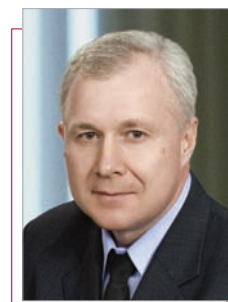
Достаточно распространенной ошибкой, которую по-прежнему допускают некоторые врачи при лечении ХГ и язвенной болезни, является назначение монотерапии ИПП без проведения эрадикации *Hr*. Это приводит к транслокации *Hr* из антрального отдела в тело желудка с последующим развитием его преимущественного поражения в виде атрофического гастрита. При назначении в монотерапии антисекреторные препараты ускоряют прогрессирование хеликобактерного гастрита. Показано, что даже кратковременное лечение омепразолом (40 мг в течение 7 дней) может вызывать транслокацию *Hr* и развитие воспаления в теле желудка, сохраняющегося на протяжении более чем 2-х лет после отмены препарата (R.E. Pounder, 1997). В Маастрихтском консенсусе IV четко указано, что длительный прием ИПП у пациентов, инфицированных *Hr*, ассоциирован с развитием ХГ с преимущественным поражением тела желудка, что ускоряет потерю специализированных желез и ведет к атрофическому гастриту. В то же время эрадикация *Hr* у пациентов, длительно получающих ИПП, способствует устранению воспаления и предотвращает прогрессирование ХГ до атрофической формы.

Контроль эффективности АХБТ следует проводить не ранее чем через 1–1,5 мес после завершения приема препаратов с использованием адекватных диагностических методов, в частности уреазного дыхательного теста. К сожалению, зачастую эти сроки не соблюдаются, а используемые методы являются неинформативными. Данные, полученные в ходе реализации российской многоцентровой проспективной программы по наблюдению за пациентами с *Hr*-ассоциированными заболеваниями, получающими антихеликобактерную терапию в условиях повседневной клинической практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *Hr* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт, n=3052). Часть специалистов (16,8%) ошибочно проводят контроль эффективности методики практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *Hr* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт, n=3052). Часть специалистов (16,8%) ошибочно проводят контроль эффективности методики практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *Hr* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт, n=3052).

При назначении АХБТ иногда используют неэффективные и неполноценные схемы эрадикации *Hr*, что является ошибочной практикой, приводит к росту распространенности вторичной резистентности и обуславливает неэффективность эрадикационной терапии в будущем. Всегда следует стремиться к успешной эрадикации с первой попытки, поскольку показано, что после неудачной эрадикации *Hr* у каждого третьего пациента формируется вторичная резистентность как к кларитромицину, так и к метронидазолу (D. Boltin et al., 2014). Среди мер, позволяющих увеличить эффективность стандартной тройной терапии, одной из наиболее эффективных и доступных является включение в состав схем АХБТ висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®). Этот подход обеспечивает повышение эффективности эрадикации, позволяет преодолеть резистентность *Hr* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции резистентных к кларитромицину штаммов *Hr*, а также компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *Hr*.

Применение препарата Де-Нол® позволяет обеспечить цитопротекцию сразу на трех уровнях: предэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном. На предэпителиальном уровне Де-Нол® образует хелатные соединения с белками (фибрином), создает устойчивое защитное покрытие поврежденного участка (язвы) ЖКТ, изолирует дно язвы от повреждающего воздействия кислоты и пепсина, восстанавливает толщину и вязкость слоя желудочной слизи, стимулирует синтез бикарбонатов. На уровне эпителия Де-Нол® стабилизирует клеточную мембрану эпителиоцитов, тормозит пептическую деградацию ЭФР, стимулирующего рост эпителиоцитов, оказывает антиоксидантный эффект, ингибирует адгезию бактерий к слизистой оболочке ЖКТ, нормализует толщину и структуру гликокаликса энтероцитов. Наконец, на постэпителиальном уровне Де-Нол® стимулирует синтез простагландинов, улучшает микроциркуляцию и подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата. Таким образом, Де-Нол® является универсальным цитопротектором, который может быть использован практически при всех этиопатогенетических вариантах воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки ЖКТ.

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины Сергей Михайлович Ткач осветил в своем выступлении современные подходы к лечению пациентов с хроническим атрофическим гастритом.



– Распространенность ХГ в разных странах и возрастных группах колеблется от 20–30 до 60–90% всей взрослой популяции. Такой большой разброс данных в первую очередь связан с уровнем инфицированности населения того или иного региона *Hr*, который является основным этиологическим фактором развития ХГ. Хотя в подавляющем большинстве случаев течение ХГ является бессимптомным, он представляет собой прогрессирующее заболевание, а его исходом, как правило, является атрофия СОЖ. Последняя рассматривается как предраковое состояние, способствующее развитию предраковых изменений (кишечная метаплазия, дисплазия) и/или РЖ.

Атрофия — это утрата желудочных желез с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Подобное состояние является следствием нарушенного клеточного обновления и развивается в результате изъязвления с деструкцией СОЖ или в ходе длительного воспалительного процесса, при котором многочисленные железы разрушаются независимо друг от друга. Существует 2 принципиально разных пути развития атрофии:

— железистый аппарат подвергается деструкции вследствие прямого повреждения или в результате воспалительного ответа;

— избирательная деструкция специализированных эпителиальных клеток происходит в условиях сохранения стволовых клеток.

Оба этих пути могут иметь место при хронической *Нр*-инфекции.

Модифицированная Сиднейская классификация ХГ предусматривала выделение неатрофического гастрита, атрофического гастрита (аутоиммунного и мультифокального), а также особых форм гастрита (химический, радиационный, лимфоцитарный, неинфекционный гранулематозный, эозинофильный, другие инфекционные формы гастрита). При этом *Нр*-инфекция является доказанным этиологическим фактором при неатрофическом и атрофическом гастрите, а также играет этиопатогенетическую роль при лимфоцитарном гастрите (наряду с идиопатическими и иммунными механизмами и непереносимостью глютена).

В феврале 2014 года в г. Киото (Япония) состоялась международная согласительная конференция, основной целью которой была разработка новой классификации гастритов и достижение глобального консенсуса по диагностике и ведению пациентов с *Нр*-ассоциированным ХГ и функциональной диспепсией (ФД), а также по предупреждению развития РЖ. Весь Киотский консенсус состоит из 4-х разделов:

- 1) новая этиологическая классификация гастритов и дуоденитов, вошедшая в новую МКБ-11;
- 2) *Нр*-ассоциированная диспепсия и ФД;
- 3) современная диагностика ХГ;
- 4) ведение пациентов с *Нр*-индуцированными гастритами.

В настоящее время все *Нр*-индуцированные ХГ, независимо от наличия/отсутствия симптомов и/или осложнений, должны рассматриваться как инфекционное заболевание. У всех инфицированных пациентов развивается хронический активный гастрит различной выраженности с разным риском прогрессирования, который может быть как клинически незначимым, так и вызывать серьезные осложнения (вплоть до РЖ). Эрадикация *Нр* приводит к заживлению воспаленной СОЖ, излечиванию пептических язв, снижению риска развития серьезных осложнений и может сопровождаться полным восстановлением нормальной СОЖ. При прогрессировании ХГ до атрофических форм с кишечной метаплазией или без нее, а также при тяжелых фундальных ХГ риск РЖ все равно повышен, поэтому в таких случаях эрадикация инфекции должна сочетаться с последующим наблюдением.

ХГ целесообразно разделять в зависимости от типа, выраженности, гистологических и эндоскопических особенностей, поскольку это определяет индивидуальный риск развития серьезных осложнений, в частности РЖ, а также имеет большое значение для выделения групп больных, имеющих повышенный индивидуальный риск после проведения эрадикации, и пациентов, которым необходимо индивидуальное эндоскопическое и гистологическое наблюдение. Например, пациенты с тяжелым хроническим атрофическим гастритом (с кишечной метаплазией или без таковой) или преимущественно фундальным гастритом значительно более склонны к прогрессии в РЖ кишечного или диффузного типа.

Для оценки риска развития РЖ в клиническую практику должны быть широко внедрены новые стадийные системы морфологической классификации (OLGA и/или OLGIM). В 2008 году группа экспертов, в которую вошли известные патологоанатомы и ряд гастроэнтерологов-клиницистов, предложили новую систему оценки гастрита — гистологическую классификацию гастритов OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). В этой системе применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — стадии и степени ХГ. Под степенью ХГ подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофилами и мононуклеарами), под стадией ХГ — выраженность атрофии. Риск развития РЖ тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиального РЖ.

Гистоморфологическое исследование по классификации OLGA и OLGIM позволяет провести первичную стратификацию риска больных путем разделения их

по разным стадиям в зависимости от степени тяжести атрофии и кишечной метаплазии. Согласно масштабному исследованию, проведенному в Нидерландах и включившему 98 000 пациентов с предраковыми изменениями СОЖ, средний риск развития рака в течение ближайших 10 лет составил 2-3%, а для пациентов с атрофическим гастритом — 0,8%, кишечной метаплазией — 1,8%, дисплазией низкой и высокой степени — 3,9 и 32,7% соответственно. Надежная диагностика атрофии СОЖ и кишечной метаплазии может быть проведена при помощи новых методов эндоскопии, таких как хромоэндоскопия высокого разрешения с увеличением и усиленная эндоскопия (NBI-или BLI-эндоскопия) с увеличением, даже без взятия биопсии и проведения гистологического исследования.

Для стратификации риска РЖ полезными являются такие неинвазивные серологические тесты, как определение уровня пепсиногена I и II, соотношение пепсиноген I / пепсиноген II и антител к *Нр*. Проведенный в Японии скрининг 9293 больных показал, что у пациентов с нормальным уровнем пепсиногена I прогрессия ХГ в РЖ маловероятна, даже несмотря на наличие *Нр*. У больных с низким уровнем пепсиногена, предполагающим наличие атрофии СОЖ, риск развития РЖ существенно выше (3-6 случаев на 1000 пациентов в год). В соответствии с этими данными, Киотский консенсус рекомендует широко внедрять стратегию поиска и скрининга (to search and screen) для *Нр*-индуцированного ХГ, причем крайне желательно — еще до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

Европейские рекомендации по ведению больных с пре-неопластическими изменениями СОЖ (ESGE, ESHG, ESP, 2012) указывают, что у пациентов с выраженной атрофией СОЖ и/или кишечной метаплазией эндоскопическое и морфологическое наблюдение должно проводиться с интервалом в 3 года, при наличии дисплазии низкой степени — с интервалом 1 год, дисплазии высокой степени — с интервалом 6 мес. Эрадикация *Нр* рекомендована и способствует излечиванию неатрофических гастритов, однако не сопровождается обратным развитием кишечной метаплазии. Инфекция *Нр* в настоящее время рассматривается как главный патоген человека, вызывающий хроническое и прогрессирующее повреждение СОЖ, этиологически связанное с пептическими язвами, атрофией СОЖ и РЖ. *Нр*-инфицированные индивидуумы также служат основным резервуаром трансмиссии данной инфекции. *Нр* является хронической инфекцией, исходы которой у отдельного индивидуума, к сожалению, пока нельзя предсказать. В четвертом разделе Киотского консенсуса, посвященном ведению больных с гастритом, рекомендуется проводить эрадикационную терапию всем *Нр*-инфицированным пациентам в тех случаях, если нет противопоказаний или конкурирующих соображений.

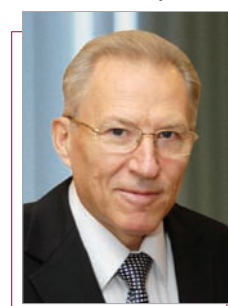
Потенциальные преимущества эрадикации для каждого инфицированного пациента включают в себя прекращение прогрессирования повреждения СОЖ, стабилизацию или уменьшение риска развития РЖ и пептических язв, разрешение воспаления СОЖ, стабилизацию или восстановление функций желудка, включая желудочную секрецию, излечение пептических язв и снижение риска гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Потенциальные преимущества эрадикации для общества в целом заключаются в уменьшении резервуара инфицированных, что снижает риск трансмиссии инфекции другим индивидуумам, а также в уменьшении стоимости диагностики и лечения *Нр*-ассоциированных заболеваний. Максимальные преимущества эрадикации отмечаются в тех случаях, когда еще нет атрофии СОЖ, поэтому ее желательно проводить как можно раньше, преимущественно у лиц молодого возраста. Эрадикация таит в себе и определенные риски, такие как повышение риска развития аллергии и ожирения, а также различных нарушений кишечной микробиоты.

Среди современных схем АХБТ одной из наиболее эффективных на сегодняшний день является висмутосодержащая квадротерапия, которую целесообразно более широко использовать в реальной клинической практике (особенно в варианте ИПП + амоксициллин + кларитромицин + препарат висмута). По мнению P. Malfertheiner (2010), результаты исследований подтверждают способность висмута субцитрата коллоидного преодолевать резистентность к кларитромицину у больных, инфицированных устойчивыми к данному антибиотику штаммами *Нр*, без необходимости предварительно исследовать чувствительность к антибиотикам (актуально для Украины). Висмута субцитрат коллоидный является ключевым компонентом схемы, который делает стандартную тройную терапию более эффективной.

Таким образом, атрофический гастрит следует рассматривать как предрак желудка. Риск развития РЖ тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиального РЖ. *Нр*-индуцированный ХГ следует рассматривать как инфекционное заболевание, требующее лечения

не столько для облегчения симптоматики, сколько для предупреждения таких осложнений, как пептические язвы, атрофия СОЖ и РЖ. Поэтому в качестве первой линии лечения ХГ всем инфицированным пациентам строго показана эрадикация *Нр*. Такой подход хоть и не гарантирует полного устранения риска развития РЖ, однако значительно его уменьшает. Больные, у которых уже имеются предраковые изменения, даже после эрадикации *Нр* (так же, как больные с аутоиммунными атрофическими гастритами) обязательно должны включаться в программы эндоскопического и гистоморфологического наблюдения.

Президент ОО «Украинская гастроэнтерологическая ассоциация», заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, профессор, доктор медицинских наук Олег Яковлевич Бабак осветил основные положения Киотского глобального консенсуса по хеликобактерному гастриту.



— Киотский глобальный консенсус по хеликобактерному гастриту был опубликован 17 июля 2015 г. Основные его вопросы в большей степени связаны с атрофическим гастритом. Все 24 отчета по 22 клиническим вопросам, включенные в этот документ, имели уровень консенсуса >80%. Ключевыми нововведениями, которые нашли свое отражение в Киотском глобальном консенсусе и на которых следует акцентировать

внимание, являются следующие:

- предложен алгоритм диагностики *Нр*-ассоциированной диспепсии;
- принята классификация стратификации риска развития РЖ;
- для диагностики гастрита рекомендовано обязательное проведение эндоскопии;
- лечение гастрита и предраковых изменений в желудке предполагает эрадикацию *Нр*-инфекции.

Безусловно, Киотский консенсус по хеликобактерному гастриту будет служить основой для создания международной системы классификации и проведения дальнейших исследований по данному вопросу. В первом разделе Киотского консенсуса был поставлен вопрос об изменении классификации гастрита. Указывается, что недавно предложенная в бета-версии МКБ-11 классификация гастрита является более совершенной по сравнению с классификацией, приведенной в МКБ-10, поскольку она основана на этиологических факторах. Ранее диагноз ХГ ставился без уточнения этиологического фактора. *Нр*-ассоциированный гастрит, независимо от наличия или отсутствия у пациента каких-либо клинических симптомов и осложнений (таких, как пептическая язва и РЖ), признан экспертами инфекционным заболеванием.

Что же касается диспепсии, ассоциированной с *Нр*-инфекцией, то ее эрадикация рассматривается сегодня в качестве терапии первой линии при ведении таких пациентов. Доказано, что эрадикация *Нр* эффективна для купирования симптомов диспепсии как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, значимо превосходит плацебо и является предпочтительным вариантом лечения. Если же после успешной эрадикации *Нр*-инфекции симптомы диспепсии все равно сохраняются, это означает, что она не является *Нр*-ассоциированной. Если же после проведения АХБТ симптомы исчезают, то это убедительно подтверждает *Нр*-ассоциированную природу диспепсии.

Важно понимать, что максимальная эффективность эрадикации *Нр* достигается при ее применении в тот период, когда у пациента с бессимптомным течением хеликобактерного гастрита еще отсутствуют атрофические изменения слизистой оболочки. Эксперты Киотского глобального консенсуса единогласны в позиции о том, что эрадикация *Нр* снижает риск развития РЖ. При этом степень снижения риска развития РЖ зависит от наличия, тяжести и степени атрофических изменений, выявленных при обследовании. При ведении пациентов с хеликобактерным гастритом обязательной является оценка результатов эрадикации *Нр*, в то же время безусловное предпочтение отдается использованию неинвазивных методов контроля. Однако поскольку эрадикация *Нр* все же не может полностью нивелировать риск развития РЖ, то те пациенты, которые по-прежнему остаются в зоне повышенного риска (с учетом степени и тяжести атрофии слизистой оболочки), после проведения АХБТ обязательно должны регулярно проходить эндоскопические и гистологические исследования.

Подготовила Елена Терещенко

О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ; **Л.В. Ігнатко**, к. мед. н., доцент кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету

Сучасні підходи до діагностики та лікування застроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей

Застроезофагеальна рефлюксна хвороба (ЗЕРХ) – це хронічне рецидивне захворювання, яке характеризується певними стравохідними і позастравохідними клінічними проявами та різноманітними морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу внаслідок ретроградного надходження в нього шлункового або шлунково-кишкового вмісту. Безпосередньою причиною ЗЕРХ є застроезофагеальний рефлюкс (ЗЕР) – закидання у стравохід шлункового або шлунково-кишкового вмісту, здатного спричинити фізико-хімічне пошкодження слизової оболонки [1].

Частота ЗЕРХ у дітей достеменно не відома, оскільки застосування інвазивних методів обстеження (рН-метрії та ендоскопії), особливо в дітей молодшого віку, суттєво обмежено. У структурі гастроентерологічної захворюваності, за даними різних авторів, вона складає від 8 до 25% [3, 4, 8]; у популяції серед дітей віком до 5 років – 0,9 на 1000 дітей; у дітей, які пройшли обстеження із застосуванням езофагогастроудоденоскопії, рефлюкс-езофагіт виявлено у 23% випадків; у старшій віковій групі (12-15 років) ЗЕРХ діагностували в кожній другій дитині. Можна припустити, що з віком частота ЗЕРХ збільшується, оскільки водночас із новими випадками захворювання в популяції відбувається збільшення частки дітей з раніше діагнованим захворюванням, що є хронічним і супроводжує процес дорослішання.

Виникнення патологічної ЗЕРХ може бути пов'язано з недостатністю кардії, порушенням кліренсу стравоходу, моторики шлунка і дванадцятипалої кишки. Порушення кліренсу стравоходу та гастродуоденальної моторики часто пов'язані з порушенням функції вегетативної нервової системи різного походження. Важливими сприятливими факторами розвитку ЗЕРХ є також ожиріння, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми. Інфікування й ерадикація *Helicobacter pylori* (*Hp*) не відіграють вирішальної ролі в генезі ЗЕРХ [2]. Кілька метааналізів показали статистично значущу низьку поширеність *Hp* при ЗЕРХ [5], у тому числі зі стравоходом Барретта [6] або аденокарциномою стравоходу [7]. Проте ерадикація *Hp* не погіршує перебіг вже наявної ЗЕРХ і не впливає на ефективність лікування інгібіторами протонної помпи – ІПП [8, 9].

Для здорових дітей раннього віку характерний фізіологічний рефлюкс після їжі без клінічних симптомів, малої тривалості, з рідкісними епізодами під час сну. Частота – не більше 1 закидання в годину, при цьому відразу відбувається очищення стравоходу, про що свідчить швидкість нейтралізації хімічного подразника. Слизна, що містить лужні компоненти і стікає по стінках стравоходу, відіграє певну роль в його очищенні й нейтралізації регургітату [10].

Механізм виникнення фізіологічного рефлюксу в дітей і дорослих однаковий, але в немовлят має специфічні особливості: великий обсяг споживаної їжі на 1 кг маси тіла, погана еластичність шлунка і короткий стравохід, що спричиняє переповнення шлунка і відрижку. Хоча резистентність слизової оболонки стравоходу в дітей досліджена не була, вважають, що вона така ж, як і в дорослих.

Прояви ЗЕРХ у дітей різного віку не однакові. На першому році життя ЗЕРХ маніфестує зригуванням і блюванням. Зазвичай відрижки в дітей перших місяців життя не є приводом для занепокоєння. Однак при погіршенні загального стану дитини, частих і рясних зригуваннях необхідно виключити патологічний рефлюкс. Встановити точні відмінності між дитячими відрижками і ЗЕРХ у перші два роки життя, ґрунтуючись лише на клінічних даних, практично досить складно [11]. Діти перших місяців життя перебувають у групі високого ризику за розвитком як первинного патологічного ЗЕР внаслідок функціональних порушень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), так і вторинного, що розвивається на тлі можливої структурної, інфекційної, метаболічної, неврологічної або алергічної патології, що потребує спеціалізованого лікування [12]. Запідозрити ЗЕРХ у немовлят або дітей без очевидної регургітації можна за наявності незрозумілих труднощів під час годування (наприклад, відмова від годування, блювотні рухи або задуха), порушень поведінки, хронічного кашлю, хриплості голосу, епізодів пневмонії та при поганому зростанні. Деякі алергічні реакції на коров'ячий молочний білок, які не є ІгЕ-опосередкованими, можуть бути схожі на прояви ЗЕРХ, особливо в дітей раннього віку з симптомами атопії.

Симптомами ЗЕРХ у дітей старшого віку, як і в дорослих, є печія, біль за грудиною, біль в епігастрії. ЗЕРХ часто зустрічається в дітей старшого віку, які страждають на бронхіальну астму, хоча остаточно не зрозуміло, чи астма викликає захворювання стравоходу, чи сприяє його прогресуванню. Дітям, які страждають ожирінням і мають печію або кислоту відрижку, необхідно довести, що втрата ваги може поліпшити перебіг захворювання.

Сьогодні в педіатрії для діагностики та оцінки ступеня тяжкості ЗЕРХ не рекомендується проводити контрастне дослідження верхніх відділів ШКТ. Його призначають за необхідності виключити кишкову непрохідність внаслідок завороту або дітям з дисфагією [1].

На практиці зазвичай виконують ендоскопію з біопсією. Показаннями для її проведення є: кривава блювота чи мелена (чорний, смердючий кал); дисфагія; відрижки, які турбують дітей після 1 року і не мають тенденції до зникнення; недостатнє збільшення маси тіла та зросту, пов'язане з очевидною регургітацією; біль за грудиною, в епігастрії або у верхній частині черевної порожнини, який потребує постійної терапії або рефрактерний до медикаментозної терапії; непереносимість їжі та регургітація; незрозуміла залізодефіцитна анемія; підозра

на синдром Сандіфера. Показаннями до проведення рН-метрії стравоходу в дітей є: рецидивна аспіраційна пневмонія, незрозумілі напади апное, часті запалення верхніх дихальних шляхів, карієс зубів у дітей з неврологічними проблемами, часті середні отити, підозра на синдром Сандіфера. Стравохідне дослідження рН у дітей вважається необхідним для забезпечення ефективного пригнічення продукції кислоти [3, 4].

У дітей різного віку ЗЕРХ може призводити до рефлюкс-езофагіту, рецидивної аспіраційної пневмонії, частого отиту (наприклад, більше 3 епізодів за 6 міс), ерозії зубів у дітей або підлітків з неврологічними захворюваннями, зокрема дитячим церебральним паралічем.

Найчастіше в основі тяжкої ЗЕРХ лежать неврологічні й нейромоторні порушення, перенесені оперативні втручання на стравоході (наприклад, з приводу атрезії стравоходу або хітальної грижі), хронічні захворювання легенів, хіміотерапія, підвищений тиск у черевній порожнині, постійне перебування в положенні на спині тощо. Крім того, діти звикають до тривалої наявності симптомів і сприймають їх як норму, а за неврологічних розладів діти не здатні висловлювати скарги або просто не знають симптомів захворювання. Важливим фактором розвитку тяжкого рефлюксу є хітальна грижа, яку виявляють під час ендоскопії майже у 40% дітей з тяжкою ЗЕРХ, незалежно від наявності інших зазначених вище порушень. Істотну роль у виникненні ЗЕРХ відіграють сімейні та генетичні фактори. Виявлена висока кореляція між наявністю симптомів рефлюксу, хітальних гриж, ерозивних езофагітів, стравоходу Барретта й аденокарциномою стравоходу у членів сім'ї, що вказує на роль спадковості у виникненні ЗЕРХ та її ускладнень [1].

Терапія ЗЕРХ у дітей, на відміну від дорослих, розроблена недостатньо, а деякі положення, особливо щодо фармакотерапії, дуже суперечливі. Відповідно до рекомендацій Державної служби охорони здоров'я Англії, діти повинні спати на спині. Але в грудному віці це може спричинити аспірацію при зригуваннях. Якщо в дитини, що перебуває на грудному вигодовуванні, часто спостерігається регургітація, слід переконаватися, що годування здійснюється правильно. Для таких дітей рекомендована альгінатна терапія протягом 1-2 тижнів. Якщо альгінатна терапія успішна, відмінити її слід поступово, з певними інтервалами, щоб перевірити, чи одужала дитина [19].

Якщо регургітація часто виникає в дитини, що перебуває на штучному вигодовуванні й має надмірну вагу, важливо зменшити обсяг споживаної нею їжі



О.Г. Шадрін

й годувати частіше, але в меншому обсязі за одне годування при збереженні належної загальної добової кількості їжі. Також слід давати дитині суміші, які містять рисовий чи кукурудзяний крохмаль, камідь бобів ріжкового дерева. За відсутності ефекту харчування згущеною сумішшю припиняється і також пропонується альгінатна терапія протягом 1-2 тижнів. Якщо така терапія успішна, можна припинити її та оцінити ефективність [3, 4].

Лікування дітей з езофагітом великими дозами оральних антацидів, що містять алюміній (гідроксид магнію та гідроксид алюмінію), дає такий самий ефект, як і терапія антисекреторними препаратами. Однак у результаті підвищення в плазмі крові концентрації алюмінію в дітей і немовлят можливі побічні реакції (остеопенія, мікроцитарна анемія і нефротоксичність), що обмежує їх використання в дозах, ефект від яких можна порівняти з дією антисекреторних препаратів. При тривалому лікуванні цими препаратами в дорослих і дітей можуть виникнути прояви гіпофосфатемічного метаболічного захворювання кісток (рахіту), особливо це стосується дітей першого року життя. Використання антацидів доцільно при слабо виражених періодично виникаючих симптомах або за необхідності зняти печію. Оскільки вони можуть впливати на всмоктування деяких препаратів, їх приймають з інтервалом не менше однієї години. За наявності більш ефективних і безпечних препаратів (ІПП) тривалий прийом антацидів не рекомендується [13].

За необхідності тривалого і значного зниження кислотопродукції в дітей сьогодні застосовують антисекреторні засоби. До цієї групи належать і ІПП, які посідають провідні позиції в протоколах лікування гастроентерологічних хвороб як у дорослих, так і в дітей.

Під час досліджень за участю дорослих було доведено, що ІПП порівняно з блокаторами H₂-гістамінових рецепторів сприяють більш швидкому й повному загоєнню езофагітів. Більш висока ефективність ІПП значною мірою обумовлена їх здатністю довше підтримувати інтрагастральне значення рН на рівні 4 або вище. Крім того, ефект ІПП не зменшується з часом, тоді як при прийомі блокаторів H₂-гістамінових рецепторів може розвиватися тахіфілаксія. ІПП також високоефективні й безпечні при вживанні дорослими й дітьми старше 1 року для лікування ЗЕРХ, у тому числі з важким езофагітом, при цьому в багатьох дослідженнях було показано, що ослаблення вираженості симптомів і одужання перевищує 90%. Найбільш тривалий досвід використання ІПП у педіатрії був опублікований для омепразолу (дані проспективного дослідження безперервного лікування

протягом 2 років і дані ретроспективного аналізу безперервного використання протягом 11 років [14]).

Є дані про значну варіабельність ефективної дози омепразолу в дітей. Можливий її зв'язок з віком був показаний Т. Andersson і співавт. при дослідженні фармакокінетики та E.G. Hassall і співавт. у ході клінічних досліджень, які відзначили широкий діапазон ефективної дози — 0,7-3,5 мг/кг/добу — у дітей віком від 1 до 16 років. Ці та інші дослідження свідчать, що в дітей віком від 1 до 10 років ІПП метаболізуються значно швидше, ніж у дорослих, ось чому дітям слід збільшувати дозу препаратів при розрахунку її на 1 кг маси тіла. Однак у дітей віком до 1 року фармакокінетика ІПП менш передбачувана. Щодо таких дітей даних дуже мало, а ті, що є, вказують на необхідність дотримання особливої обережності при призначенні ІПП хворим цієї вікової групи, особливо дітям віком до 6 міс [15].

Наразі ІПП не рекомендовані Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для застосування у дітей грудного віку (до 12 міс). Було виконано 4 рандомізованих контрольованих дослідження за участю дітей грудного віку з клінічним діагнозом ГЕРХ. Жодне з цих досліджень із вивчення ІПП (езомепразолу, лансопразолу, пантопразолу та омепразолу) не продемонструвало ефективності цих препаратів. Попри брак доказових даних у підтвердженні ефективності ІПП для лікування ГЕРХ у дітей грудного віку, застосування цих препаратів у немовлят з часом зростає. Серед 145 000 педіатричних пацієнтів віком молодше 12 міс у 2009 р. у США було близько 404 000 випадків їх призначення [15].

Застосування ІПП для лікування ГЕРХ у дітей грудного віку ґрунтується на припущенні, що кислотний рефлюкс у них є причиною симптомів захворювання. Питання про відносний внесок кислотного фактору в розвиток ГЕРХ у дітей порівняно з дорослими весь час дискутується. Хоча дослідження Boyle і співавт. [16] показало, що активність секреції кислоти з поправкою на масу тіла (у міліеквівалентах на 1 кг/год) у дорослих була схожою з активністю секреції кислоти в немовлят віком молодше 1 року, інші дослідження, в яких не робилася поправка на масу тіла (оцінка виконувалася в міліеквівалентах на годину), виявили, що активність секреції кислоти в дорослих значно вище, ніж у немовлят, при цьому ступінь цієї активності в різних дослідженнях був різним. Усі клінічні дослідження, метою яких було визначити, чи є різні ІПП ефективними для лікування ГЕРХ у немовлят, не змогли продемонструвати їх ефективність у цій популяції. Результати спостережень свідчать про те, що симптоми, на підставі яких у немовлят, що включалися в ці дослідження, ставився клінічний діагноз ГЕРХ (наприклад, занепокоєння, відригування їжі, блювання їжею), не є проявом кислотної рефлюксної хвороби.

Отже, застосування ІПП у дітей грудного віку обмежується пацієнтами з ендоскопічно задокументованими порушеннями, зумовленими дією кислоти, такими як ерозивний езофагіт. Призначення ІПП у немовлят з ГЕР або ГЕРХ без ендоскопічно підтверджених порушень, зумовлених дією кислоти, не є обґрунтованим, оскільки застосування ІПП не продемонструвало жодної користі в цьому випадку. Крім того, можуть існу-

вати ризики, пов'язані з тривалим використанням ІПП у цій підгрупі дітей [15].

У деяких випадках цілком обґрунтованим є застосування ІПП як пробного (емпіричного) лікування, особливо коли симптоми нагадують ГЕРХ, слабо виражені й незагрозливі. До загрозливих належать будь-які різко виражені симптоми: кривава блювота, невпинне блювання, анемія, дисфагія, втрата маси тіла або затримка розвитку. Пробне лікування ІПП рідко застосовують у немовлят, оскільки в перші місяці життя важко виявити симптоми ГЕРХ, а фармакокінетика (і, відповідно, дози) поки недостатньо вивчена. У результаті досліджень за участю дорослих була показана доцільність емпіричного лікування як діагностичного тесту. Цей підхід має значні переваги (неінвазивність і економічність порівняно з ендоскопією або визначенням рН на самому початку обстеження). Тривалість емпіричного лікування має обмежуватися 2-4 тижнями: цього часу цілком вистачить для оцінки ослаблення вираженості симптомів і ймовірності їх рецидиву при відміні препарату. Лікування ІПП не можна різко закінчувати. Його слід припиняти поступово, оскільки переривання терапії може обумовити «реакцію скасування», яка виражається в інтенсивному виділенні кислоти, що сама собою може спричинити рецидив симптомів.

Профіль безпеки ІПП досить добре досліджений у дорослих та в дітей старшої вікової групи. Одним з найбільш вивчених серед препаратів цієї групи є пантопразол (Контролок®), який має певні особливості метаболізму, що вирізняють його серед інших ІПП. Контролок® характеризується високою біодоступністю (77%), яка не змінюється при повторному прийомі й забезпечує максимально можливу концентрацію препарату в крові вже після прийому першої дози. Важливо, що на його біодоступність не впливає паралельний прийом антацидів. Пантопразол (Контролок®) має найбільшу рН-селективність порівняно з іншими ІПП, що проявляється активацією за найнижчих значень рН (рН<3); при більш високих показниках рН він залишається практично неактивним. Високий рівень рН-селективності забезпечує активацію препарату майже виключно в секреторних каналцях парієтальних клітин, де значення рН найнижчі. Таким чином, ймовірність виникнення небажаних явищ, пов'язаних з блокуванням протонних pomp у тканинах інших органів і систем, при використанні пантопразолу є нижчою.

Наш власний досвід лікування кислотозалежних захворювань свідчить про високу ефективність і хорошу переносимість ІПП, зокрема препарату Контролок®, при терапії ГЕРХ у дітей [18]. Оскільки патогенез ГЕРХ у дорослих та підлітків є однаковим, застосування пантопразолу в дітей цієї вікової групи очікувано продемонструвало високу ефективність у проведених дослідженнях [20]. Так, V.M. Tsou, R. Baker та співавт. підтвердили, що в дозах 20 та 40 мг пантопразол значно зменшував прояви ГЕРХ у дітей віком від 12 до 16 років та добре переносився. Крім того, добре вивчений профіль безпеки та низька кількість взаємодій з іншими лікарськими засобами, а також лінійна фармакокінетика пантопразолу, що не має вікових особливостей, робить Контролок® привабливим для використання при ГЕРХ у підлітків.

Можливість використання в дітей і підлітків ще одного представника групи ІПП — декслансопразолу (Дексілант)

досить активно вивчається останнім часом. Дексілант завдяки інноваційній технології двофазного вивільнення більш тривало інгібує секрецію соляної кислоти та може вживатися пацієнтами незалежно від прийняття їжі. Зручність у використанні препарату Дексілант дозволить підвищити прихильність до лікування і, як наслідок, отримати кращі результати лікування ГЕРХ.

Багато з цих висновків мають попередній характер і потребують подальших досліджень. Однак для клінічної практики важливо враховувати співвідношення ризику й користі лікування. Препарати, що пригнічують секрецію кислоти, слід призначати в оптимальних для лікування хворої дитини дозах, що не призводять до стану ахлоргідії. У дітей з підтвердженим діагнозом ГЕРХ користь лікування ІПП значно перевищує ризик виникнення побічних ефектів, а самі побічні реакції мало відрізняються від таких у дорослих.

Література

- Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C., Hassall E., Liptak G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) // J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498-547.
- Mallfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut 2012; 61(5): 646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Герасимов Т.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 1. — С. 14-21.
- Шадрин О.Г., Муквич О.М. Гастроэнтерология детей раннего в. — К., 2010. — С. 18-20, 52-56.
- Ronkainen J., Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013; 27: 325-37. Review.
- Fischbach L.A., Nordenstedt H., Kramer J.R. et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Helicobacter 2012; 17: 163-75.
- Zhuo X., Zhang Y., Wang Y. et al. Helicobacter pylori infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. Clinical Oncology 2008; 20: 757-62.
- Moayyedi P., Wason C., Peacock R. et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression. Helicobacter 2000; 5: 206-14.
- Fox J.G., Kuipers E.J. Long-term proton pump inhibitor administration, Hp and gastric cancer: lessons from the gerbil. Gut 2011; 60: 567-8.
- Мухометова Е.М., Эрде С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз // РЖГГК. — 2010. — Т. 20. — № 1. — С. 75-81.
- Orenstein S.R., Izadnia F., Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children // Gastroenterol Clin North Am 1999. — Vol. 28. — P. 947-969.
- Vandenplas Y., Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002. — Vol. 35(2). — P. 119-36.
- FDA Clinical Review. NDA 20-406/067 (Prevacid use in infants) October 23, 2008. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214709.pdf>. Accessed May 25, 2011.
- Chen I.L., Gao W.Y., Johnson A.P. et al. Proton Pump Inhibitor Use in Infants: FDA Reviewer Experience // JPGN. — Vol. 54, № 1, January 2012.
- SDI Total Patient Tracker (database online). 2009. Updated March 2010. Accessed March 2010.
- Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: S12-6.
- Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 421-7.
- Шадрин О.Г., Ігнатко Л.В., Герасим'юк С.І. Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи для ерадикаційної терапії у дітей з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою // Сучасна гастроентерологія. — № 1 (51). — 2010.
- Gastro-oesophageal reflux disease: recognition, diagnosis and management in children and young people NICE guideline Published: 14 January 2015 nice.org.uk/guidance/ng1. © NICE.
- Tsou V., Baker R., Book L. et al. Multicenter Randomized Double-Blind Study Comparing 20 and 40 mg of Pantoprazole for Symptom relief in Adolescents (12 to 16 Years of Age) with GERD. Clin Pediatr 2006; 45: 741-749.

UA/ (PPIF)/0916/0034

За підтримки
ТОВ «Такеда Україна»

КОНТРОЛОК®

antoprazole

Надійний контроль кислотності

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Контролок®

Діюча речовина. Пантопразол. **Лікарська форма.** Таблетки, резистентні до шлункової кислоти. Містять 20 мг або 40 мг пантопразолу; порошок для приготування розчину для ін'єкцій — 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу матри, що еквівалентно 40 мг пантопразолу.

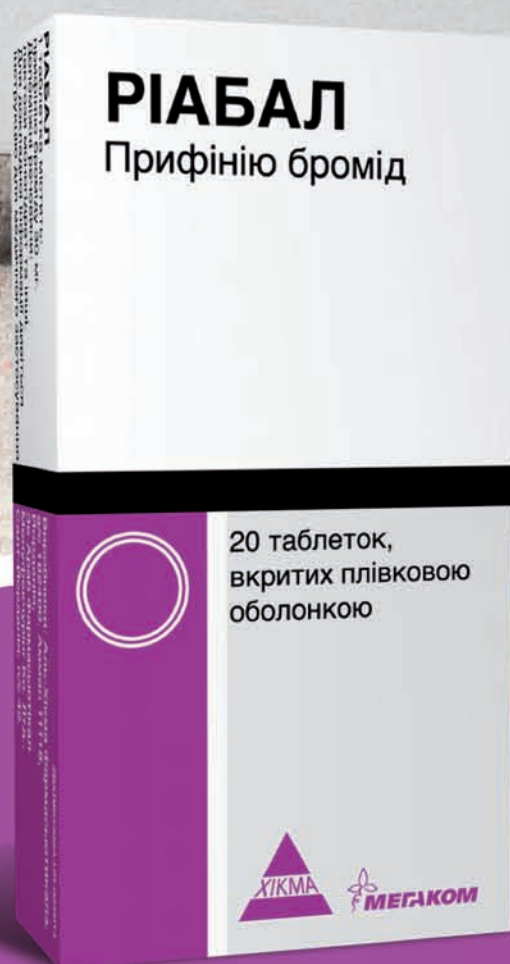
Фармакотерапевтична група. Інгібітор протонної помпи. Код АТС A02B C02. **Показання.** Симптоматичне лікування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Для ерадикації *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, викликаними цим мікроорганізмом, у поєднанні з певними антибіотиками. Виражена дванадцятипалої кишки. Виражена шлункова. Синдром Золінгера-Еліссона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол пригнічує секрецію соляної кислоти шлунка шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. **Побічні реакції.** Біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, метеоризм, алергічні реакції, головний біль. **Категорія підпуску.** За рецептом. **Виробник:** Такеда ГмбХ, Німеччина / Takeda GmbH, Germany. **Р. н. МОЗ України:** НРUA/0106/02/01, НРUA/0106/01/02, НРUA/0954/01/01.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

Takeda

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



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, жовчокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого соляного розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодатції, затумення 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

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины

Современные методы бариатрической эндоскопии

Распространенность ожирения во всем мире продолжает возрастать угрожающими темпами. За последние 40 лет (1975–2014 гг.) часть людей, страдающих ожирением, возросла с 105 до 641 млн, причем доля тучных мужчин за это время утроилась, а женщин – удвоилась. Согласно выводам исследователей, число таких людей в мире превысило количество жителей планеты с недостаточным весом. Если такая тенденция сохранится, то к 2025 г. ожирение будет у 18% мужчин и 21% женщин [6, 11]. Параллельно с ростом распространенности ожирения увеличивается и частота случаев связанной с ним коморбидной патологии, включая гипертензию, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, инсульты, синдром апноэ во сне, остеоартриты, заболевания желчного пузыря, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, неалкогольную жировую болезнь печени и более 10 видов рака. Ожирение связано с повышенным риском смертности, в том числе от сердечно-сосудистой патологии, насчитывая ежегодно около 2,5 млн потенциально предотвратимых случаев смерти. Экономические последствия ожирения огромны, а прогнозируемый рост ожирения может поставить под угрозу целостность всей системы здравоохранения. Недавно проведенный анализ показал, что только в США ежегодно на лечение ожирения тратится от 147 до 210 млрд долларов, а удельный вес медицинской помощи больным ожирением занимает около 21% всего рынка медицинских услуг [6].

Современные классические подходы к лечению ожирения включают в себя изменение образа жизни, медикаментозное лечение и бариатрическую хирургию. Интенсивное изменение образа жизни связано с небольшой потерей веса, обычно не превышающей 5%. Фармакологическое лечение позволяет дополнительно увеличить потерю веса от 3 до 9%, однако это нередко связано с неблагоприятными побочными действиями и не обеспечивает длительного эффекта [20, 36]. Наиболее эффективным и долговременным вариантом лечения пациентов с ожирением остается бариатрическая хирургия. Доступные процедуры включают лапароскопическое и открытое желудочное шунтирование, рукавную гастрэктомию, бандажирование желудка, билиопанкреатическое шунтирование [5, 30, 34]. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность, этим операциям подвергается менее 1% пациентов, страдающих ожирением. Это связано со многими причинами, включая высокие хирургические расходы, предпочтения пациента, доступ к специализированной бариатрической хирургии, а также заболеваемость и смертность, связанные с хирургическими вмешательствами. Хотя в настоящее время смертность, связанная с бариатрической хирургией, значительно уменьшилась в бариатрических центрах с высоким хирургическим объемом, где она сопоставима с таковой при холецистэктомии или аппендэктомии, частота ранних и поздних побочных эффектов по-прежнему остается достаточно высокой и достигает 17% [5].

Следовательно, существует потребность в менее инвазивных и безопасных вмешательствах, которые позволят преодолеть существующий разрыв между терапевтическими и хирургическими методами лечения ожирения и будут значительно более доступными. К ним относятся эндоскопические методы лечения ожирения, которые способны воспроизводить некоторые из анатомических изменений, создаваемых при бариатрических хирургических вмешательствах. Их эффективность доказана, они менее инвазивны, воспроизводимы, экономически более привлекательны и могут быть применены у значительно большей части больных с ожирением [1, 2, 18]. Ниже рассмотрены основные эндоскопические методы лечения ожирения, которые целесообразно разделять на желудочные и тонкокишечные.

Эндоскопические вмешательства на желудке

Желудочная рестрикция является важным компонентом бариатрической хирургии. Это достигается путем создания небольшого желудочного резервуара при желудочном шунтировании, наложения регулируемого бандажа на кардиальный отдел желудка или создания маленького желудка при рукавной гастрэктомии.

В дополнение к возникновению чувства быстрого насыщения уменьшение объема желудка повышает стимуляцию желудочных механических и химических рецепторов, изменяет опорожнение желудка и модулирует уровень желудочныхorexигенных гормонов, способствующих развитию ожирения [5].

Некоторые эндоскопические процедуры также способны имитировать такие механизмы за счет уменьшения эффективного объема желудка. Эти технологии включают в себя как объемные устройства, так и процедуры, изменяющие анатомию желудка. Вмешательства на желудке включают размещение в нем пространственно-замещающих устройств (интрагастральных баллонов, транспилорического челнока и др.), аспирационную терапию и эндоскопическую гастропластику.

Пространственно-замещающие устройства чаще всего имеют форму временно вводимых внутрижелудочных протезов, таких как интрагастральные баллоны (рис. 1).

Интрагастральные баллоны. Идея об использовании баллона, вводимого в желудок, для снижения массы тела принадлежит двум врачам из Дании – Ole Nieben и Henrik Harboe, чья статья была опубликована в авторитетном британском журнале The Lancet еще в 1982 г. При разработке данного метода авторы основывались на своих клинических наблюдениях за пациентами с безоарами желудка. Как известно, безоар – это желудочный «камень», который может образовываться из частиц съеденной пищи. Размеры безоара могут быть очень большими – вплоть до полного слепка полости желудка. Такие желудочные камни могут существовать очень долго и часто проявляются существенным снижением массы тела пациента в результате уменьшения потребления пищи. Исходя из этих наблюдений, авторы предложили в качестве своеобразного «искусственного безоара» использовать специальный баллон, вводимый в желудок [2, 18].

Для лечения ожирения эндоскопически размещаемые внутрижелудочные баллоны (ЭРВЖБ) впервые были применены в США в 1985 г. К сожалению, первое устройство (Garren-Edwards) было связано с существенными побочными эффектами, такими как повреждение слизистой оболочки желудка и непроходимость тонкой кишки, обусловленная спонтанной дефляцией баллона, его миграцией в тонкую кишку и необходимостью его последующего эндоскопического или, чаще, хирургического извлечения. Кроме того, первый ЭРВЖБ не продемонстрировал эффективности в проспективном двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании 59 пациентов с ожирением при последующем 9-месячном наблюдении, что стало причиной для прекращения его производства и дальнейшего применения в США [1, 2]. В начале 1990-х гг. был

разработан более современный ЭРВЖБ Bioenterics Intragastric Balloon (Allergan, США), в настоящее время известный как Orbera (Apollo Endosurgery, США) [21, 24].

Система Orbera непосредственно состоит из силиконового баллона, в стенку которого вмонтирован клапан, и силико-

новых трубок, используемых в процессе установки баллона и его заполнения. Базовым материалом для создания ЭРВЖБ неслучайно выбран силикон. Этот материал гипоаллергенен и инертен

Продолжение на стр. 30.



С.М. Ткач



Ю.Г. Кузенко



Рис. 1. Различные типы интрагастральных баллонов (сверху вниз: системы Orbera, ReShape Duo, Spatz Adjustable Balloon System, Obalon)

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; Ю.Г. Кузнецов, д. мед. н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины

Современные методы бариатрической эндоскопии

Продолжение. Начало на стр. 29.

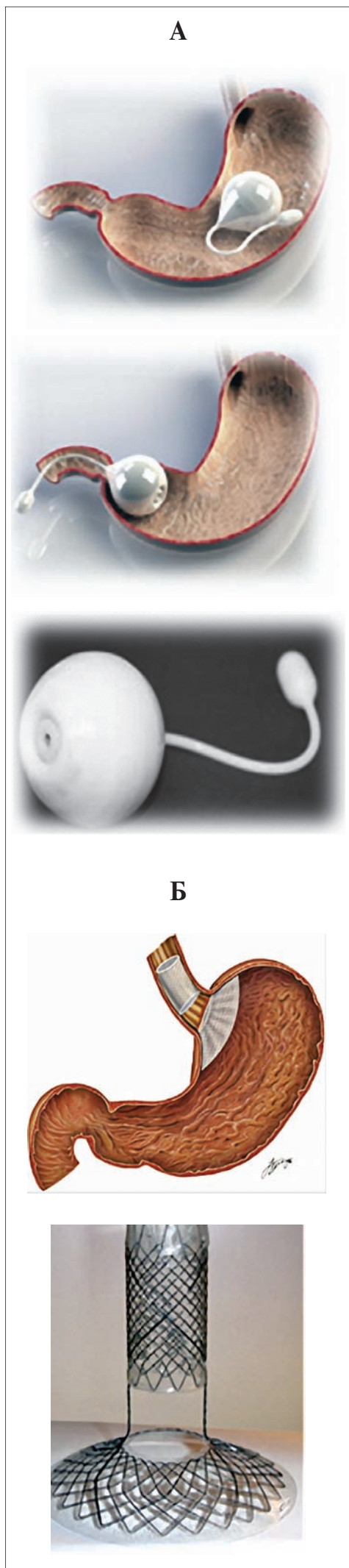


Рис. 2. Небаллонные пространственно-замещающие устройства (А: транспилорический челнок; Б: гастроэзофагеальный стент Full Sense Device)

по отношению к окружающим тканям, но весьма устойчив к кислотной среде желудка. Через специальную трубку баллон заполняется стерильным физиологическим раствором с добавлением метиленового синего (на случай непредвиденного разрыва баллона, например, при закрытой

травме живота, при этом моча окрашивается в синий цвет), в результате чего принимает форму сферы, занимая свое положение в верхнем отделе желудка. Объем вводимой жидкости и, соответственно, баллона в зависимости от размера желудка пациента составляет от 400 до 700 мл. Таким образом, происходит условное разделение объема желудка на две части: малую и большую с тонким перешейком между ними. После введения жидкости и заполнения баллона зонд удаляют, а баллон в желудке остается на более длительное время (обычно на 6 мес). Через полгода баллон удаляют таким же способом (с помощью эндоскопа) [3, 13, 28].

После установки ЭРВЖБ пища в ограниченном количестве (объем составляет примерно 2-3 столовые ложки) поступает в малую часть желудка, крайне медленно перемещаясь в нижний отдел желудка. В результате этого рецепторы слизистой желудка улавливают сигналы как от самой пищи, так и от баллона, передавая головному мозгу информацию о насыщении. На формирование нового рефлекса (речь идет о насыщении малым количеством пищи) может потребоваться несколько месяцев. Важно, что, в отличие от действия лекарственных препаратов, которые направлены на подавление чувства голода, ЭРВЖБ оказывает влияние именно на центр насыщения, что позволяет избежать пациента от синдрома отмены при его удалении. Большое значение имеет и тот факт, что за время использования ЭРВЖБ у пациента успевает сформироваться определенная культура питания, поэтому даже после окончания действия процедуры многие пациенты самостоятельно поддерживают достигнутый вес. Эта процедура безопасна, потеря веса при этом может составить 10-20% массы тела (в среднем — от 10 до 20 кг). Осложнений во время установки ЭРВЖБ обычно не бывает, они приравниваются к таковым при обычной гастростомии. В первые дни после установки ЭРВЖБ возможна тошнота, рвота и боли в верхней части живота. Это состояние купируется приемом спазмолитиков, противотошнотных и противорвотных препаратов, благодаря которым проходит в течение 7-10 дней. Особого внимания заслуживают противопоказания к применению данной методики: обострение язвенной болезни и эрозивное поражение слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ранее перенесенные операции на желудке, индивидуальная аллергическая реакция на силикон, нарушения свертываемости крови, запланированная на ближайший год беременность. К решению вопроса об установке баллона при выявлении относительных противопоказаний в каждом клиническом случае подходят индивидуально [3, 7, 13, 14, 16, 19, 23].

В настоящее время доступны более современные ЭРВЖБ с другими системами развертывания и извлечения, позволяющие корректировать объем баллона. В частности, устройство ReShape Duo (ReShape Medical, США) представляет собой внутрижелудочную систему с двумя баллонами, скрепленными между собой посредством гибкой трубки. Каждый баллон имеет независимые каналы и не связан с другим, поэтому непредвиденная утечка жидкости или дефляция в одном баллоне не влияет на другой. Система ReShape Duo заполняется физиологическим раствором (900 мл, по 450 мл в каждый баллон) и рекомендована для 6-месячной имплантации [1, 8, 29].

Другие ЭРВЖБ имеют уникальные конструктивные особенности. Например, система Spatz Adjustable Balloon System (Spatz Medical, США) имеет извлекаемую инфляционную трубку, позволяющую регулировать объем баллона в то время, когда он остается в желудке. Благодаря этому

объем баллона можно уменьшить при плохой переносимости или, наоборот, увеличить для повышения эффективности. Данное устройство рекомендовано для 12-месячной имплантации [4, 15, 17, 27].

Желудочный баллон Obalon (Obalon Therapeutics Inc., США) упакован в большую желатиновую капсулу, содержит самоуплотняющийся клапан, соединенный с тонким катетером, и для его введения нет необходимости в предварительной эндоскопии. Капсула с баллоном проглатывается, при попадании в желудок желатин растворяется, освобождая баллон, который затем надувается газом через присоединенный к нему катетер. После баллонной инфляции катетер отсоединяется и удаляется. Во время процедуры сразу можно ввести до 3 баллонов, которые удаляются эндоскопически через 12-26 недель [15, 17, 27].

Желудочный баллон Elipse (Allurion Technologies, США) имеет похожее строение, вводится таким же образом, однако заполняется жидкостью (550 мл) и остается в желудке в течение нескольких месяцев, после чего его клапан спонтанно открывается, баллон опорожняется и благодаря малым размерам самостоятельно экскретируется из желудочно-кишечного тракта с калом. Таким образом, данная процедура вообще не требует эндоскопии [1, 17].

Небаллонные пространственно-замещающие устройства. В настоящее время для эндоскопической желудочной рестрикции также применяются пространственно-замещающие небаллонные устройства (рис. 2).

Транспилорический челнок (BAROnova Inc. Goleta, США) представляет собой большую сферическую силиконовую луковицу, соединенную посредством гибкого троса с меньшей цилиндрической силиконовой луковицей. С помощью специальной системы доставки устройство вводится в желудок, где самостоятельно разворачивается. В рабочем состоянии маленькая луковица с перистальтикой проходит через привратник в ДПК, в то время как большая луковица постоянно остается на выходе из желудка. Такое расположение замедляет опорожнение желудка, вызывая более быстрое наступление чувства сытости, которое сохраняется гораздо дольше [1, 25].

Устройство Full Sense Device (Baker, Foote, Kemmeter, Walburn [BFKW] LLC, Grand Rapids, США) представляет собой модифицированный, полностью покрытый гастроэзофагеальный стент с цилиндрическим пищеводным компонентом и желудочным диском, которые соединены специальными распорками. Этот стент устанавливают и удаляют эндоскопически. После его развертывания желудочный диск оказывает давление на кардиальный отдел желудка, индуцируя чувство насыщения [1, 2, 16].

Аспирационная терапия является новым методом лечения ожирения, позволяющим пациентам самостоятельно распоряжаться частью съеденной ими пищи при помощи специально накладываемой чрескожной гастростомы, известной как А-трубка. Данная трубка выполнена из силикона и устанавливается во время стандартной чрескожной эндоскопической гастростомии. Через две недели после наложения гастростомы внешняя часть трубки укорачивается и на ней формируется кожный порт с клапаном, который крепится на одном уровне с кожей. К порту подключается специальное устройство Aspire Assist (Aspire Bariatrics, King of Prussia, Penn, США), позволяющее проводить аспирацию (рис. 3). По прошествии 20 мин после принятия пищи желудок промывается обычной водопроводной водой через прикрепленный водный резервуар, затем благодаря сифонному эффекту происходит аспирация желудочного содержимого. Весь процесс занимает 5-10 мин, что позволяет удалить до трети съеденной пищи [12, 35].

Эндоскопическая гастропластика представляет собой трансоральное эндоскопическое рестриктивное вмешательство, уменьшающее объем желудка подобно (но не идентично) лапароскопической рукавной гастрэктомии. Это достигается путем эндоскопического наложения целого ряда эндолюминальных швов, проходящих через всю толщину стенки желудка, начиная от желудочно-пищеводного соединения вплоть до привратника (рис. 4). Благодаря этому весь желудок вдоль большой кривизны уменьшается в виде рукава. Для проведения данной процедуры необходим специальный двухканальный терапевтический эндоскоп и специальное сшивающее устройство [1, 26, 33].

Эндолюминальная хирургия первичного ожирения (Primary Obesity Surgery Endoluminal — POSE) использует специальную пероральную неинвазивную операционную платформу (USGI Medical, США) для создания трансмуральной складки в области дна желудка, которая способствует значительному снижению желудочной фундальной аккомодации. Кроме того, формируются еще три дополнительные складки в дистальном отделе желудка, которые значительно снижают скорость опорожнения желудка. Для проведения данной процедуры необходим терапевтический эндоскоп с четырьмя рабочими каналами и специализированными инструментами [1, 10].

Эндоскопические вмешательства на тонкой кишке

В проксимальном отделе тонкой кишки питательные вещества усваиваются до конца, что играет важную роль в гомеостазе глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2 типа. В слизистой оболочке тонкой кишки расположены энтероэндокринные клетки, которые в ответ на поступление нутриентов в просвет кишки высвобождают кишечные пептиды, обеспечивающие чувство насыщения и усиливающие секрецию инсулина. Тем не менее этот процесс окончательно еще не изучен. Исследования показали, что шунтирование проксимального отдела тонкого кишечника может способствовать существенной потере веса и более легкому течению сахарного диабета 2 типа [1, 9, 22, 30].

Шунтирующие рукава. Эндобарьер (GI Dynamics, Lexington, США) представляет собой непроницаемую тефлоновую трубку длиной около 60 см, эндоскопически имплантируемую в луковицу ДПК и начальные отделы тощей кишки, которую фиксируют при помощи специального нитинолового кольца (рис. 5). Механизм действия эндобарьера заключается в создании своеобразного пищевого внутрикишечного шунта между ДПК и проксимальным отделом тощей кишки, что аналогично хирургическому гастроэнтеральному шунтированию. Нутриенты без всасывания и расщепления транзитом попадают в тощую кишку, что не сопровождается физиологическим стимулированием



Рис. 3. Устройство для аспирационной терапии

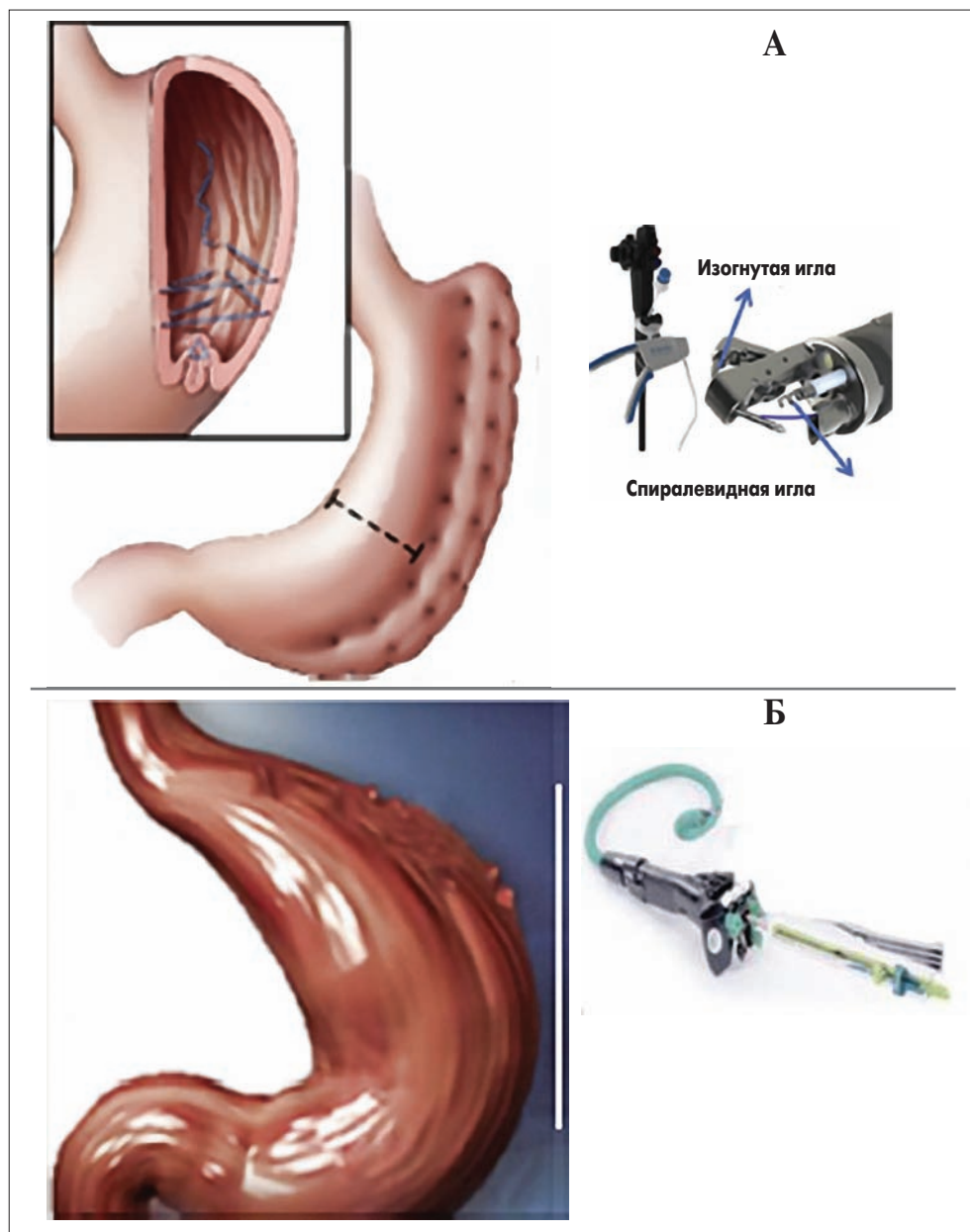


Рис. 4. Эндоэскопическая гастропластика (А: эндоэскопическая рукавная гастропластика; Б: гастропластика POSE)

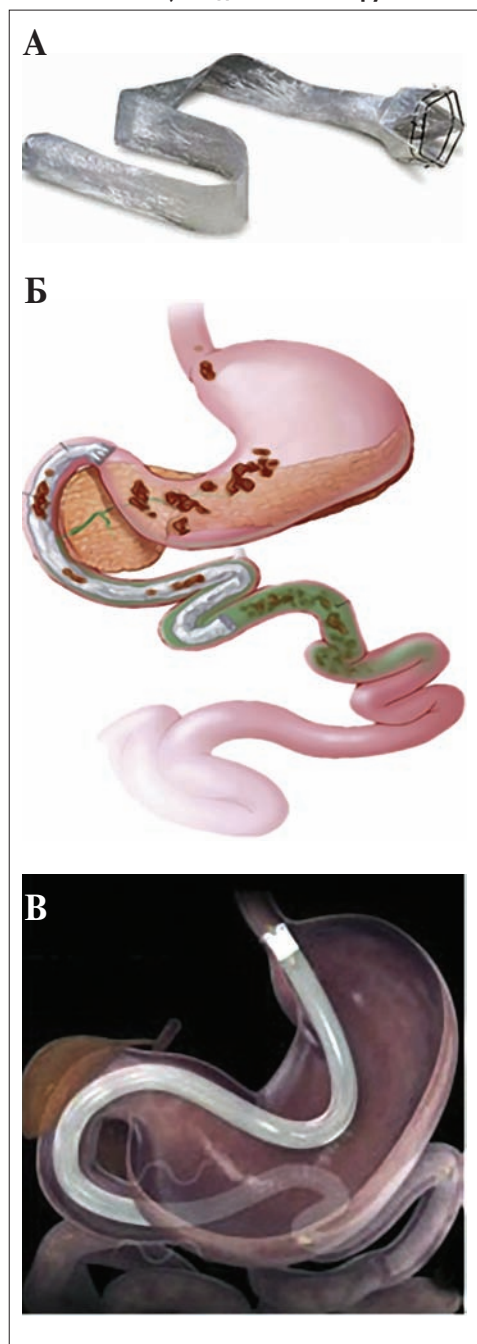


Рис. 5. Шунтирующие рукава (А, Б: эндобарьер; В: гастродуоденоэюнальный рукав)

продукции кишечных пептидов. Кроме возникающего синдрома мальабсорбции, происходит уменьшение сигналов кишечных пептидов, что способствует снижению аппетита и количеству принимаемой пищи, а также повышению чувствительности к инсулину. Устройство находится в ДПК в течение 6-12 мес, после чего удаляется эндоэскопическим путем [9, 22, 32].

Гастродуоденоэюнальный шунтирующий рукав (ValenTx, Inc., Норкин, США) представляет собой непроницаемую фторполимерную трубку длиной 120 см, верхний конец которой закрепляется в области желудочно-пищеводного соединения, а нижний достигает проксимальных отделов тощей кишки (рис. 5). Развернутое устройство функционально имитирует анатомические изменения после желудочного шунтирования, поскольку длинный шунт позволяет выключить из пищеварения желудок, ДПК и начальные отделы тощей кишки [1].

Другие вмешательства на тонкой кишке. Ремоделирование дуоденальной слизистой **Revita** (Fractyl Laboratories, Cambridge, США) заключается в радиочастотной термической абляции поверхности слизистой оболочки ДПК после предварительного введения в подслизистый слой физиологического раствора (рис. 6). Гипотетически в результате абляции повреждаются или удаляются энтероэндокринные клетки ДПК, что позволяет изменить сигнальные связи и благодаря инкретиновому эффекту улучшить контроль за сахарным диабетом 2 типа как у тучных, так и у больных с нормальным весом [1, 30].

Самособирающиеся магниты для эндоэскопии (GI Windows, США) представляют собой технологию, которая способна создавать неинвазивные магнитные компрессионные анастомозы, такие как гастроеюностомы, гастроицеостомы и дуоденоицеостомы. Механизм действия этой процедуры заключается в том, что нутриенты и желчь доставляются сразу в дистальные отделы тонкой кишки, а феномен илеального разрыва приводит

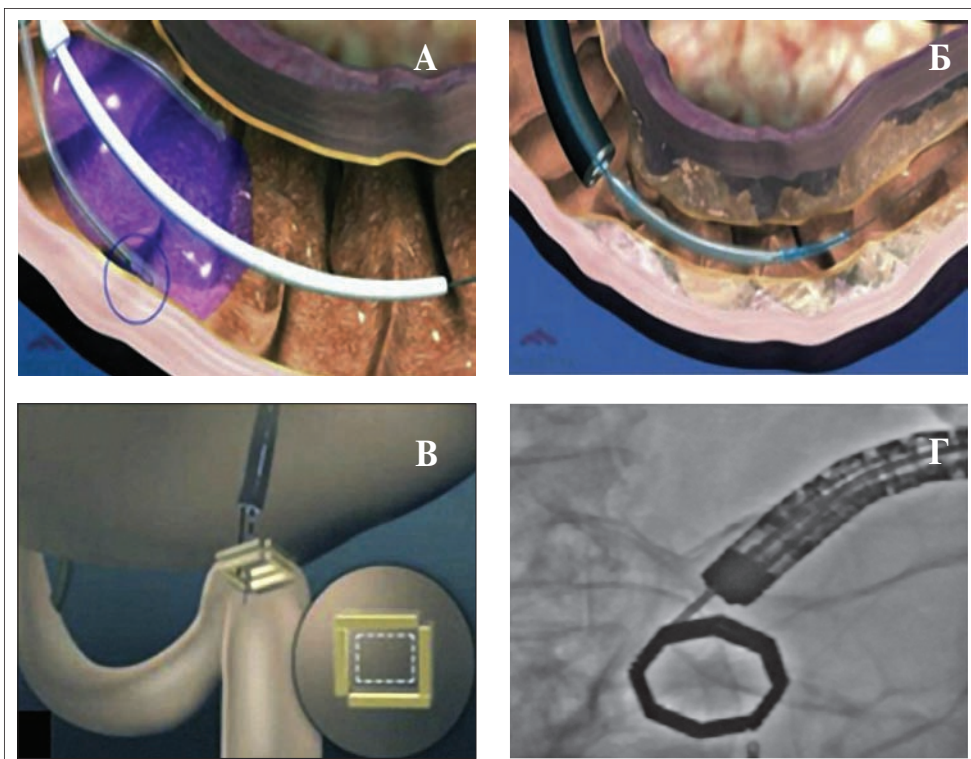


Рис. 6. Другие вмешательства на тонкой кишке (А, Б: радиочастотная абляция слизистой ДПК; В, Г: самособирающиеся магниты)

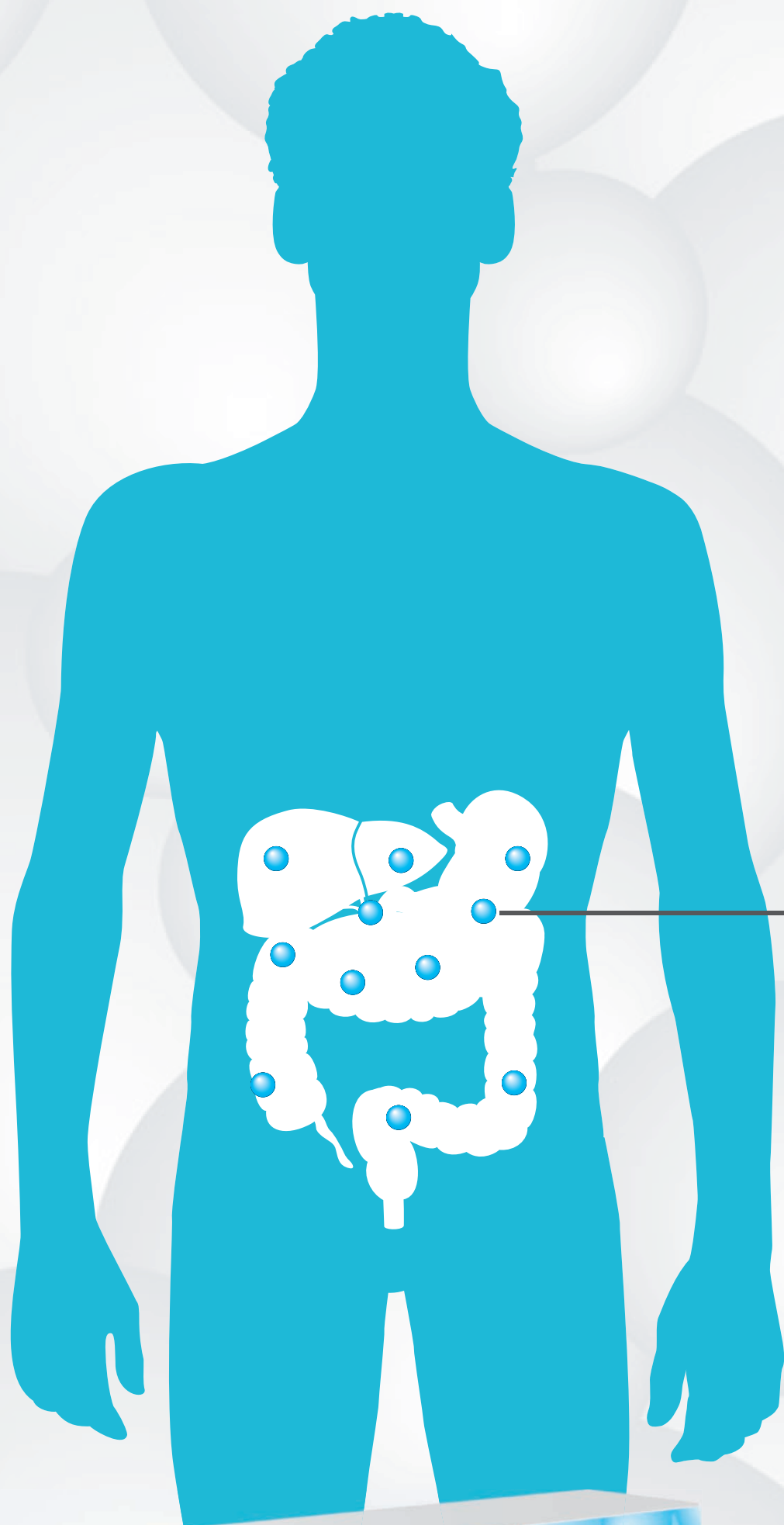
к снижению потребления пищи и улучшению течения сахарного диабета [1, 31].

Следует сказать, что пока не все рассмотренные эндоэскопические бариатрические процедуры (например, аспирационная терапия, самособирающиеся магниты, гастроеюнальный шунтирующий рукав, некоторые виды гастропластики) получили одобрение и разрешение соответствующих регуляторных органов, в первую очередь FDA США. Контролируемые исследования эффективности многих из них продолжаются, и, по-видимому, в ближайшие годы этот вопрос будет решен. Тем не менее совершенствование эндоэскопических бариатрических техник в настоящее время уже рассматривается как серьезный прорыв в лечении ожирения. В то время как бариатрическая хирургия применяется только у 1% всех нуждающихся в ней пациентов с ожирением, изменение образа жизни и фармакотерапия являются недостаточно эффективными. Широкое использование различных эндоэскопических бариатрических процедур в перспективе позволит оказывать качественную помощь значительно большему числу больных, а также определенным образом преодолеть имеющийся разрыв между терапевтическими и хирургическими методами лечения и внести важный вклад в борьбу с глобальной эпидемией ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Литература

1. Abu Dayeh B., Edmundowicz S.A., Jonnalagadda S. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2015; 5: 1073-1086.
2. ASGE/ASMB Task Force on Endoscopic Bariatric Therapy. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7: 672-82.
3. Bonazzi P., Petrelli M.D., Lorenzini I. et al. Gastric emptying and intragastric balloon in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005; 9: 15-21.
4. Brooks J., Srivastava E.D., Mathus-Vliegen E.M.H. One-year adjustable intragastric balloons: results in 73 consecutive patients in the UK. *Obes Surg.* 2014; 24: 813-9.
5. Buchwald H., Oien D.M. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013; 23: 427-36.
6. Cawley J., Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ.* 2012; 31: 219-30.
7. Crea N., Pata G., Della Casa D. et al. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. *Obes Surg.* 2009; 19: 1084-8.
8. De Castro M.L., Morales M.J., Del Campo V. et al. Efficacy, safety, and tolerance of two types of intragastric balloons placed in obese subjects: a double-blind comparative study. *Obes Surg.* 2010; 20: 1642-6.
9. De Moura E.G., Martins B.C., Lopes G.S. et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabet Technol Ther.* 2012; 14: 183-9.
10. Espinos J.C., Turro R., Mata A. et al. Early experience with the Incisionless Operating Platform (IOP) for the treatment of obesity: the Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure. *Obes Surg.* 2013; 23: 1375-83.
11. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults. 1999-2008. *JAMA.* 2010; 303: 235-41.
12. Forsell H., Noren E. A novel endoscopic weight loss therapy using gastric aspiration: results after 6 months. *Endoscopy.* 2015; 47: 68-71.
13. Fuller N.R., Pearson S., Lau N.S. et al. An intragastric balloon in the treatment of obese individuals with metabolic syndrome: a randomized controlled study. *Obesity.* 2013; 21: 1561-70.

14. Genco A., Balducci S., Bacci V. et al. Intragastric balloon or diet alone? A retrospective evaluation. *Obes Surg.* 2008; 18: 989-92.
15. Genco A., Dellepiane D., Baglio G. et al. Adjustable intragastric balloon vs non-adjustable intragastric balloon: case-control study on complications, tolerance, and efficacy. *Obes Surg.* 2013; 23: 953-8.
16. Genco A., Lopez-Nava G., Wahlen C. et al. Multicentre European experience with intragastric balloon in overweight populations: 13 years of experience. *Obes Surg.* 2013; 23: 515-21.
17. Giardiello C., Borrelli A., Silvestri E. et al. Air-filled vs water-filled intragastric balloon: a prospective randomized study. *Obes Surg.* 2012; 22: 1916-9.
18. Ginsberg G.G., Chand B., Cote G.A. et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2011; 74: 943-53.
19. Gottig S., Daskalakis M., Weiner S. et al. Analysis of safety and efficacy of intragastric balloon in extremely obese patients. *Obes Surg.* 2009; 19: 677-83.
20. Gregg E.W., Chen H., Wagenknecht L.E. et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA.* 2012; 308: 2489-96.
21. Gumurdulu Y., Dogan U.B., Akin M.S. et al. Long-term effectiveness of BioEnterics intragastric balloon in obese patients. *Turkish J Gastroenterol.* 2013; 24: 387-91.
22. Koehestanie P., de Jonge C., Berends F.J. et al. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2014; 260: 984-92.
23. Konopko-Zubrycka M., Baniukiewicz A., Wroblewski E. et al. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1644-9.
24. Kotzampassi K., Eleftheriadis E. Intragastric balloon as an alternative restrictive procedure for morbid obesity. *Ann Gastroenterol.* 2006; 19: 285-8.
25. Lopasso F.P., Sakai P., Gazi B.M. et al. A pilot study to evaluate the safety, tolerance, and efficacy of a novel stationary antral balloon (SAB) for obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42: 48-53.
26. Lopez-Nava G., Galvao M.P., da Bautista-Castano I. et al. Endoscopic sleeve gastropasty for the treatment of obesity. *Endoscopy.* Epub., 2014 Nov 7.
27. Machytka E., Klvana P., Kornbluth A. et al. Adjustable intragastric balloons: a 12-month pilot trial in endoscopic weight loss management. *Obes Surg.* 2011; 21: 1499-507.
28. Mohamed Z.K., Kalbassi M.R., Boyle M. et al. Intragastric balloon therapy and weight reduction. *Surgeon.* 2008; 6: 210-2.
29. Ponce J., Quebbemann B.B., Patterson E.J. Prospective, randomized, multicenter study evaluating safety and efficacy of intragastric dual-balloon in obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 290-5.
30. Rubino F., Forgione A., Cummings D.E. et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244: 741-9.
31. Ryou M., Cantillon-Murphy P., Azagury D. et al. Smart Self-Assembling MagnetS for ENdoscopy (SAMSEN) for transoral endoscopic creation of immediate gastrojejunostomy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2011; 73: 353-9.
32. Schouten R., Rijs C.S., Bouvy N.D. et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 2010; 251: 236-43.
33. Sharaiha R.Z., Kedia P., Kumta N. et al. Initial experience with endoscopic sleeve gastropasty: technical success and reproducibility in the bariatric population. *Endoscopy.* 2015; 47: 164-6.
34. Sjostrom L., Lindroos A.K., Peltonen M. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683-93.
35. Sullivan S., Stein R., Jonnalagadda S. et al. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study. *Gastroenterology.* 2013; 145: 1245-52. e1-5.
36. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014; 311: 74-86.



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 * 5H₂O, 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.

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»;
О.Г. Курінна, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Харчові фактори ризику раку підшлункової залози

Серед причин летальності, зумовленої онкологічною патологією, рак підшлункової залози (РПЗ) посідає 4-те місце [29]. Прогноз за даної патології несприятливий: показник 1-річної виживаності становить 25%, а 5-річної – менше 5% [12]. Хірургічне втручання залишається єдиним способом лікування, але, на жаль, на момент встановлення діагнозу більш ніж у 80% пацієнтів виявляють віддалені метастази [6]. Оскільки не існує жодного ефективного способу скринінгу на РПЗ, кращим заходом щодо зниження захворюваності і смертності від РПЗ є ефективна первинна профілактика, а саме – корекція модифікованих факторів, зокрема харчування.

Можливі механізми впливу нутрієнтів, що підвищують ризик виникнення раку, наведено на рисунку.

Фрукти та овочі

Результати великих популяційних досліджень дають підстави вважати, що споживання фруктів і овочів зворотньо-пропорційно ризику розвитку РПЗ [4]. Це було підтверджено й дослідженнями «випадок – контроль» [8], які виявили користь від вживання в їжу цитрусових, дині, ягід, темно-зелених овочів, томатів, квасолі, гороху, жовтих овочів, харчових волокон та продуктів з цільного зерна. Вплив фруктів, особливо цитрусових, обумовлений вмістом у них флавоноїдів, таких як гесперидін, рутин і діосмін, які своєю чергою мають протипухлинні, антипроліферативні та проапоптотичні властивості [2]. Крім того, цитрусові також містять каротиноїди, такі як бета-каротин і лютеїн: сполуки, що потенційно також можуть знижувати ризик розвитку раку [14]. Цитрусові лимоніди, такі як лимонин і номілін, мають антиоксидантні та протипухлинні властивості [26].

Таким чином, збагачення раціону за рахунок цитрусових може знизити ризик розвитку РПЗ.

Цільнозернові продукти

Метааналіз чотирьох досліджень підтвердив наявність зворотного зв'язку між кількістю продуктів з цільного зерна в раціоні й ризиком розвитку РПЗ

[11]. У деяких країнах спостерігалася додаткова користь від включення в раціон продуктів з цільного зерна, збагачених фолієвою кислотою. Можливо, протипухлинні властивості вівса зумовлені вмістом у ньому ксантохумолу, що було підтверджено результатами експериментальних досліджень.

Таким чином, включення до раціону продуктів з цільного зерна зменшує ризик розвитку РПЗ, а збагачення цих продуктів фолієвою кислотою може забезпечувати додатковий превентивний вплив.

М'ясо

Відомо, що споживання червоного м'яса позитивно пов'язано з ризиком розвитку РПЗ у чоловіків [22]. Це можна було б пояснити тим, що чоловіки споживають більше смаженого, приготовленого на грилі або барбекю м'яса, ніж жінки [21], або цей взаємозв'язок може бути вторинним відносно того, що в чоловіків спостерігаються більш високі концентрації заліза, ніж у жінок [30]. Проте автори проекту EPIC виявили й позитивний асоціативний зв'язок між споживанням червоного м'яса та ризиком розвитку РПЗ у жінок. Підвищений ризик був пов'язаний зі споживанням баранини, телятини та м'яса диких тварин [8].

У ході недавнього метааналізу було встановлено, що вживання кожних 50 г обробленого м'яса щоденно пов'язано зі збільшенням ризику РПЗ на 19% [30].

Таким чином, з метою зменшення ризику РПЗ слід обмежувати включення до раціону обробленого червоного м'яса та м'яса, приготованого при дуже високих температурах, тобто у фритюрі, при обсмажуванні або на барбекю.

Риба

Можливим фактором зниження ризику розвитку РПЗ є надходження до організму омега-3 поліненасичених жирних кислот з довгим ланцюгом (ω -3 ПНЖК), основним джерелом яких є риба. Вони здатні запобігати розвитку злоякісних новоутворень підшлункової залози через свої протизапальні властивості з огляду на той факт, що хронічне запалення може відігравати певну роль у її канцерогенезі. У ході недавнього метааналізу, який включав 9 проспективних когортних досліджень і 10 досліджень «випадок – контроль», установити зворотний зв'язок між споживанням риби або ω -3 ПНЖК та ризиком виникнення РПЗ не вдалося [27], і такий результат відповідав іншим опублікованим дослідженням [13].

Спосіб приготування риби може впливати на ризик розвитку РПЗ, оскільки внаслідок її обробки може змінюватися ліпідний профіль або створюються нові хімічні речовини. У рибі, приготовленій у фритюрі, зменшується кількість ω -3 ПНЖК і створюється кілька хімічних речовин, які можуть сприяти канцерогенезу і збільшують ризик розвитку РПЗ. За даними метааналізу, зворотний кореляційний зв'язок спостерігався лише для несмаженої риби [27]. Результати проспективного когортного дослідження визначили можливу користь від збагачення раціону ω -3 ПНЖК як первинної профілактики РПЗ [20]. Крім того, було встановлено зв'язок між більш високим споживанням несмаженої риби чи моллюсків і низькою частотою розвитку РПЗ [20]. Однак є певні застереження щодо збагачення раціону моллюсками, оскільки вони потенційно можуть містити хімічні речовини, які є канцерогенними [3]. А результати одного дослідження «випадок – контроль» визначили слабкий позитивний зв'язок між споживанням моллюсків і захворюваністю на РПЗ [8], що було підтверджено й іншими дослідженнями [20].

Таким чином, споживання несмаженої риби може сприяти зниженню ризику розвитку РПЗ.

Жир

Надходження жиру у дванадцятипалу кишку сприяє вивільненню холецистокініну, який індукує секрецію панкреатичних ферментів, що при тривалому перебігу



Г.Д. Фадєєнко



О.Г. Курінна

може призвести до ацинарної гіпертрофії та гіперплазії підшлункової залози і, отже, непластичних процесів. Інші механізми, які можуть спричинити розвиток РПЗ, включають у себе секрецію жовчних кислот і розвиток інсулінорезистентності.

У більшості досліджень «випадок – контроль» визначено позитивний асоціативний зв'язок споживання насичених [9], моновенасичених [3] жирних кислот і ПНЖК [17] з РПЗ. Кілька когортних досліджень показали позитивний зв'язок між ризиком РПЗ і загальною кількістю споживання жирів [25], насичених жирних кислот, таких як масло й вершки [31], і моновенасичених жирних кислот [32]. Проте інші проспективні дослідження, у тому числі Nurses' Health cohort Study (NHS) [23], наявність такого зв'язку не підтвердили.

Таким чином, споживання жирів, а також насичених і ненасичених жирних кислот може бути пов'язано з ризиком розвитку РПЗ.

Рафінований цукор

Вважається, що споживання підсолоджених безалкогольних напоїв підвищує ризик розвитку РПЗ [24], проте в інших дослідженнях були отримані протилежні результати [7], за якими цей взаємозв'язок простежується лише серед жінок [28]. Об'єднаний аналіз 14 когортних досліджень визначив наявність слабого позитивного асоціативного зв'язку між ризиком розвитку РПЗ та споживанням газованих солодких безалкогольних напоїв [19].

Таким чином, прямий зв'язок між споживанням цукру-рафінаду й РПЗ відсутній, проте синдроми гіперінсулінемії, ожиріння, метаболічний синдром і цукровий діабет позитивно пов'язані з ризиком розвитку РПЗ.

Алкоголь

Встановлено, що алкоголь може бути незалежним чинником ризику розвитку РПЗ, але деякі дослідження свідчать, що це стосується лише надмірного його споживання [33]. Проте дослідження когорти EPIC не виявило зв'язку між споживанням алкоголю й ризиком розвитку РПЗ [15]. Більшість досліджень основну тригерну роль відводять курінню.

Таким чином, вживання алкоголю пов'язане з невеликою часткою всіх видів раку підшлункової залози (як правило, у людей, які споживають значну кількість етанолу), та обумовлює розвиток у цієї групи алкогольного панкреатиту. Куріння є сильним додатковим фактором, що впливає на ризик розвитку РПЗ.

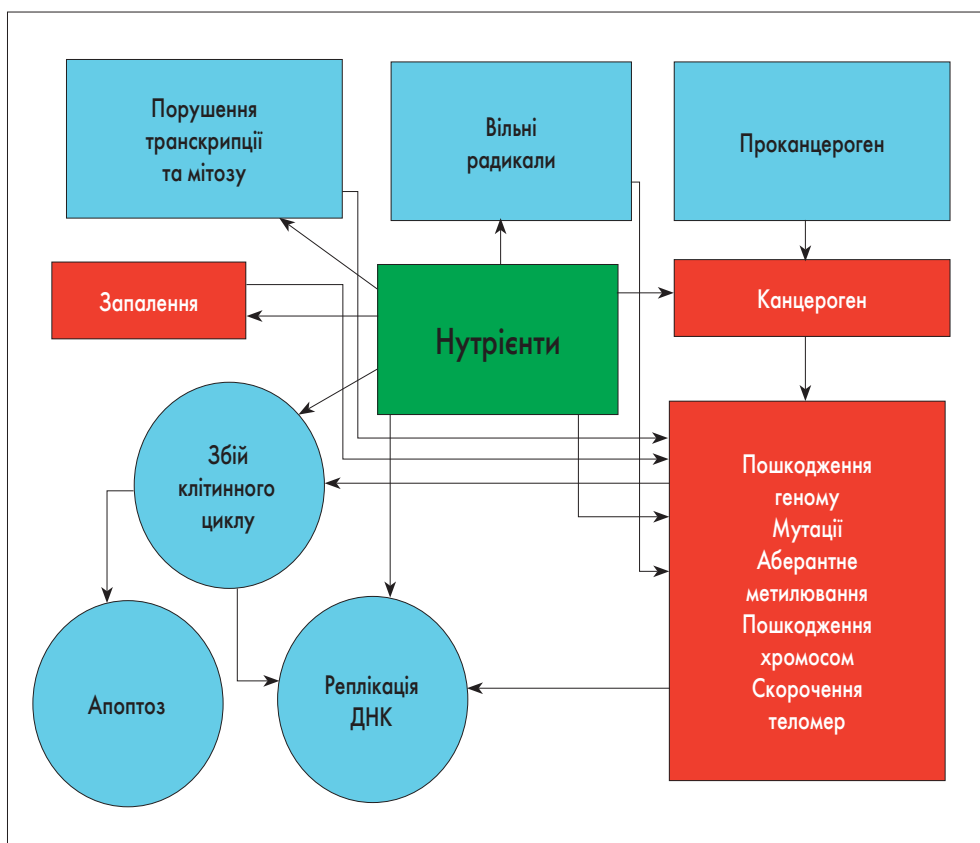


Рис. Можливі механізми впливу нутрієнтів, що підвищують ризик виникнення раку

Продовження на стор. 34.

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; О.Г. Курінна, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Харчові фактори ризику раку підшлункової залози

Продовження. Початок на стор. 33.

Кава

Автори дослідження, проведеного на початку 1980-х, керуючись припущенням про існування зв'язку між споживанням кави й ризиком розвитку РПЗ, виявили зворотний зв'язок між споживанням кави (як натуральної, так і кави без кофеїну [1]) і ризиком розвитку РПЗ [5].

Таким чином, можна зробити висновок, що вживання кави в будь-якій кількості не підвищує ризик розвитку РПЗ.

Зелений чай

Зелений чай багатий на флавоноїди, такі як катехін і епікатехін, що мають антипроліферативні властивості й індукують апоптоз у ракових клітинах ПЗ. Аналіз 14 когортних досліджень не визначив зв'язку між споживанням чаю й ризиком розвитку РПЗ [19], а також типами чаю (зеленого порівняно з чорним). Отримані дані були підтверджені результатами дослідження EPIC, які також не виявили зв'язку між споживанням чаю й ризиком розвитку РПЗ [1]. Загальне споживання чаю є безпечним у помірних кількостях. Результати сучасних досліджень не виявили будь-якої захисної ролі чаю щодо РПЗ. Проте протилежні результати були отримані в іншому дослідженні, проведеному в Китаї, яке продемонструвало, що регулярне вживання зеленого чаю пов'язано зі зниженням ризику розвитку РПЗ на 32%. Збільшення споживання й тривале чаювання знижують ризик розвитку РПЗ у жінок, низька температура чаю асоційована зі зниженням ризику розвитку

РПЗ у чоловіків і жінок, незалежно від кількості та тривалості чаювання [16].

Куркумін

Цей поліфенол є представником куркуміноїдів, що містяться у спеції куркумі, і має антиоксидантні, протизапальні та протипухлинні властивості. Клінічні випробування показали відсутність токсичності куркуміну за умови його споживання в дозі до 10 г/добу. Біодоступність куркуміну, що міститься в харчових продуктах, збільшується, якщо ці продукти проварити або споживати з олією. У ході недавнього дослідження вивчався комбінаторний ефект гарцинолу та куркуміну на клітини РПЗ людини й було виявлено синергічний ефект.

За наявними даними, слід підвищувати споживання куркуміну, проте необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі впливу куркуміну на рак підшлункової залози.

Таким чином, куркумін виявив протипухлинні властивості і його використання може знижувати ризик розвитку РПЗ.

Мікроелементи

Антиоксиданти можуть мати проєктивні властивості щодо процесів канцерогенезу, оскільки відомо, що вони сприяють зменшенню окисного пошкодження ДНК й генетичних мутацій. Результати дослідження VITAL не виявили зв'язку між деякими відомими антиоксидантними агентами (β-каротин, лютеїн у комплексі із зеаксантином, лікопін, вітамін С, вітамін Е та цинк) з ризиком розвитку РПЗ, проте був підтверджений зворотний зв'язок

із селеном [10]. Можливо, це зумовлено важливими властивостями селену, який є основою ферментної антиоксидантної системи організму, має імуномодуляторні властивості, стимулює механізми синтезу й транскрипції ДНК, має протизапальну дію, впливає на метаболізм пухлинних клітин (пригнічення) та стимулює апоптоз ракових клітин. В експериментальних роботах було продемонстровано, що дефіцит селену асоційований з уповільненням проліферації тканини підшлункової залози, інфільтрацією ацинарної тканини макрофагами й фібробластами, формуванням атрофічних змін, зменшенням кількості функціонально активних мітохондрій в ацинарних клітинах.

Результати дослідження EPIC також свідчать про те, що високе споживання селену обумовлювало зниження ризику розвитку РПЗ [18], і ці висновки були підтверджені ще двома дослідженнями, які описали зворотний зв'язок між концентраціями селену й ризиком розвитку РПЗ.

Таким чином, адекватна кількість селену в раціоні (табл.) може сприяти зниженню ризику розвитку РПЗ.

У разі ж якщо через низку причин не вдається ввести адекватну кількість селену в раціон за рахунок продуктів харчування, до терапії слід додавати препарати, що містять даний мікроелемент. Наразі на фармацевтичному ринку України представлений єдиний лікарський препарат Цефасель, що містить селен у вигляді неорганічної солі – селеніту натрію. Біодоступність селеніту натрію становить 60-70% і є набагато вищою, ніж органічних сполук селену, що дозволяє, приймаючи одну таблетку на добу, отримувати добову норму селену.

Таким чином, завершуючи цей огляд, можна зробити висновок, що корекція модифікованих факторів ризику РПЗ є одним з найбільш обнадійливих методів первинної профілактики процесів канцерогенезу та розвитку патологічних змін. Важливим є включення до раціону адекватних кількостей як макро-, так і мікроелементів, зокрема селену. Перспективи подальших досліджень повинні включати визначення механізмів впливу мікроелементів і продуктів харчування на процеси канцерогенезу в тканинах підшлункової залози та проведення контрольованих досліджень щодо впливу окремих продуктів на ризик розвитку онкологічної патології підшлункової залози.

Література

1. Bhoo-Pathy N., Uiterwaal C.S., Dik V.K. et al. Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer Study // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – 11. – C: 1486-1492.
2. Buer C.S., Imin N., Djordjevic M.A. Flavonoids: new roles for old molecules // J Integr Plant Biol. – 2010. – 52. – C: 98-111.
3. Chan J.M., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer, animal protein and dietary fat in a population-based study, San Francisco Bay Area, California // Cancer Causes Control. – 2007. – 18. – C: 1153-1167.
4. Chan J.M., Wang F., Holly E.A. Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2005. – 14. – C: 2093-2097.
5. Dong J., Zou J., Yu X.F. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies // World J Gastroenterol. – 2011. – 17. – C: 1204-1210.
6. Freitas D., Fernandes Gdos S., Hoff P.M. et al. Medical management of pancreatic adenocarcinoma // Pancreatol. – 2009. – 9. – C: 223-232.
7. Gallus S., Turati F., Tavani A. et al. Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer // Cancer Causes Control. – 2011. – 22. – C: 33-39.

8. Ghadirian P., Nkondjock A. Consumption of food groups and the risk of pancreatic cancer: a case-control study // J Gastrointest Cancer. – 2010. – 41. – C: 121-129.
9. Gong Z., Holly E.A., Wang F. et al. Intake of fatty acids and antioxidants and pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area // Int J Cancer. – 2010. – 127. – C: 1893-1904.
10. Han X., Li J., Brasky T.M. et al. Antioxidant intake and pancreatic cancer risk: the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study // Cancer. – 2013. – 119. – C: 1314-1320.
11. Jansen R.J., Robinson D.P., Stolzenberg-Solomon R.Z. et al. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer // Cancer Causes Control. – 2011. – 22. – C: 1613-1625.
12. Klapman J., Malafa M.P. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen // Cancer Control. – 2008. – 15. – C: 280-287.
13. Larsson S.C., Hakanson N., Permert J. et al. Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: a prospective study // Int J Cancer. – 2006. – 118. – C: 2866-2870.
14. Marti N., Mena P., Canovas J.A. et al. Vitamin C and the role of citrus juices as functional food // Nat Prod Commun. – 2009. – 4. – C: 677-700.
15. Rohrmann S., Linseisen J., Vrieling A. et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // Cancer Causes Control. – 2009. – 20. – C: 785-794.
16. Wang J., Zhang W., Sun L. et al. Green tea drinking and risk of pancreatic cancer: a large-scale, population-based case-control study in urban Shanghai // Cancer Epidemiol. – 2012. – 36. – C: e354-358.
17. Zhang J., Dhakal I.B., Gross M.D. et al. Physical activity, diet, and pancreatic cancer: a population-based, case-control study in Minnesota // Nutr Cancer. – 2009. – 61. – C: 457-465.
18. Banim P.J., Luben R., McTaggart A. et al. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer: a cohort study using data from food diaries and biomarkers // Gut. – 2013. – 62. – C: 1489-1496.
19. Genkinger J.M., Li R., Spiegelman D. et al. Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Carbonated Soft Drink Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis of 14 Cohort Studies // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2012. – 21. – C: 305-318.
20. He K., Xun P., Brasky T.M. et al. Types of Fish Consumed and Fish Preparation Methods in Relation to Pancreatic Cancer Incidence: The VITAL Cohort Study // American Journal of Epidemiology. – 2013. – 177. – C: 152-160.
21. Inoue-Choi M., Flood A., Robien K. et al. Nutrients, Food Groups, Dietary Patterns, and Risk of Pancreatic Cancer in Postmenopausal Women // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2011. – 20. – C: 711-714.
22. Larsson S., Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies // British journal of cancer. – 2012. – 106. – C: 603-607.
23. Michaud D.S., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Dietary Meat, Dairy Products, Fat, and Cholesterol and Pancreatic Cancer Risk in a Prospective Study // American Journal of Epidemiology. – 2003. – 157. – C: 1115-1125.
24. Mueller N.T., Odegaard A., Anderson K. et al. Soft Drink and Juice Consumption and Risk of Pancreatic Cancer: The Singapore Chinese Health Study // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2010. – 19. – C: 447-455.
25. Nöthlings U., Wilkens L.R., Murphy S.P. et al. Meat and Fat Intake as Risk Factors for Pancreatic Cancer: The Multiethnic Cohort Study // Journal of the National Cancer Institute. – 2005. – 97. – C: 1458-1465.
26. Patil J.R., Jayaprakasha G., Murthy K.C. et al. Characterization of Citrus aurantifolia bioactive compounds and their inhibition of human pancreatic cancer cells through apoptosis // Microchemical Journal. – 2010. – 94. – C: 108-117.
27. Qin B., Xun P., He K. Fish or Long-Chain (n-3) PUFA Intake Is Not Associated with Pancreatic Cancer Risk in a Meta-Analysis and Systematic Review // The Journal of Nutrition. – 2012. – 142. – C: 1067-1073.
28. Schernhammer E.S., Hu F.B., Giovannucci E. et al. Sugar-Sweetened Soft Drink Consumption and Risk of Pancreatic Cancer in Two Prospective Cohorts // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2005. – 14. – C: 2098-2105.
29. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2012. – 62. – C: 10-29.
30. Stolzenberg-Solomon R.Z., Cross A.J., Silverman D.T. et al. Meat and Meat-Mutagen Intake and Pancreatic Cancer Risk in the NIH-AARP Cohort // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2007. – 16. – C: 2664-2675.
31. Stolzenberg-Solomon R.Z., Pietinen P., Taylor P.R. et al. Prospective Study of Diet and Pancreatic Cancer in Male Smokers // American Journal of Epidemiology. – 2002. – 155. – C: 783-792.
32. Thiebaut A.C.M., Jiao L., Silverman D.T. et al. Dietary Fatty Acids and Pancreatic Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – 101. – C: 1001-1011.
33. Tramacere I., Scotti L., Jenab M. et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation // International journal of cancer. – 2010. – 126. – C: 1474-1486.

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб: у центрі уваги передусім захворювання печінки

Міжнародна класифікація хвороб (МКХ) є світовою стандартною методикою для збору даних про смертність і захворюваність серед населення держав – членів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). МКХ має велике значення, оскільки забезпечує «спільну мову» для звітності й моніторингу хвороб. Вона дозволяє порівнювати дані в усьому світі та обмінюватися ними послідовним і стандартизованим способом – між лікарнями, районами та країнами за певні періоди часу. Це спрощує збір і зберігання інформації для аналізу та прийняття рішень на основі фактичних даних. МКХ дозволяє організувати та кодувати медичну інформацію задля використання її у статистиці та епідеміології, з метою управління охороною здоров'я, асигнування ресурсів, здійснення моніторингу та оцінки, наукових досліджень, надання первинної медико-санітарної допомоги, профілактики та лікування. Вона допомагає отримати уявлення про загальну ситуацію щодо здоров'я людей в різних країнах і групах населення. Зараз у межах інноваційного спільного процесу розробляється 11-та версія МКХ. МКХ переглядається з метою більш точного відображення наукового прогресу в галузі охорони здоров'я та медичної практики. Вперше ВООЗ закликає експертів і користувачів взяти участь у процесі перегляду МКХ на інтернет-платформі. Вважається, що це дасть змогу розробити класифікацію на основі внесків користувачів з урахуванням їхніх потреб. До числа користувачів належать лікарі, медсестри, інші постачальники медико-санітарної допомоги, наукові дослідники, менеджери, працівники, які обслуговують інформаційні технології в галузі охорони здоров'я, особи, що формують політику, страхові компанії та організації пацієнтів. Кожен може додавати свої коментарі та вносити пропозиції щодо класифікації. Ваш внесок може бути дуже важливим для створення кращої класифікації, що враховує потреби користувачів. Є думка, що завдяки внеску численних сторін поліпшиться послідовність, порівнянність і корисність класифікації. Загальний процес призведе до глобального консенсусу щодо визначення та реєстрації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям. У цьому тематичному номері ми починаємо ознайомлення з бета-версією МКХ-11, а саме – з розділом «Захворювання травної системи», який присвячено найбільш поширеним хворобам печінки – таким як фіброз і цироз печінки (ЦП), алкогольна хвороба печінки (АХП) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Чекаємо від вас коментарів щодо структури і змісту класифікації та її реалізації, пропозиції щодо зміни категорій МКХ та визначення окремих станів і хвороб. Свої коментарі та пропозиції можна надсилати до редакції на електронну адресу: tereshchenko@health-ua.com

Розділ 13. Захворювання травної системи

Хвороби печінки

DE33 Фіброз і цироз печінки

Визначення

Хвороба печінки, за якої нормальна мікроциркуляція, анатомія великих судин і архітектоніка печінки тією чи іншою мірою руйнуються і змінюються з формуванням фіброзних перетинків навколо регенерованих або регенеруючих паренхіматозних вузлів.

Виключення

- Медикаментозно-індукована або токсична хвороба печінки з фіброзом або цирозом печінки (DE36.6)
- Алкогольний цироз печінки без гепатиту (DE34.4)
- Фіброполікістозна хвороба печінки (LB80.12)
- Вроджений фіброз печінки (LB80.12)
- Хронічний вірусний гепатит з цирозом (1F01)
- Неалкогольний стеатогепатит (DE35.2)
- Неалкогольна жирова хвороба печінки (DE35)
- Кардіальний цироз (DE39.9)

DF33.1 Фіброз печінки

Визначення

Фіброз печінки – надлишкове відкладання компонентів екстрацелюлярного матриксу (тобто колагенів, глікопротеїнів і протеогліканів) у межах печінки. Ця відповідь на пошкодження печінки є потенційно зворотною.

Включення

- Склероз печінки
- Фіброз печінки зі склерозом печінки
- Фіброз печінки внаслідок шистосомозу без портальної гіпертензії

DE33.2 Інший фіброз або цироз печінки

Визначення

Інше формування надлишку сполучної тканини в органі або тканині при репаративному або реактивному процесі і хронічна хвороба печінки, що характеризується заміщенням тканини печінки фіброзом, рубцевою тканиною і регенеративними вузлами.

Включення

- Вторинний біліарний цироз
- Біліарний цироз, невизначений
- Криптогенний цироз печінки
- Макрондулярний цироз печінки
- Мікрондулярний цироз печінки
- Цироз печінки змішаного типу
- Портальний цироз печінки
- Постнекротичний цироз печінки

DE33.3 Цироз печінки

Визначення

Цироз печінки – кінцева стадія фіброзу печінки, обумовлена різноманітними станами і захворюваннями печінки; дифузне формування вузлів печінки внаслідок фібротичних зв'язків, що поділяють регенеративні вузли. Резистентний колаген заважає відтоку крові, що сприяє портальній гіпертензії. Цироз печінки зазвичай є незворотним. У деяких пацієнтів з цирозом ранньої стадії симптоми відсутні; на більш пізніх стадіях виявляються ознаки і симптоми, обумовлені зниженою синтетичною функцією, портальною гіпертензією або зниженою детоксифікаційною функцією.

Виключення

- Алкогольний цироз печінки без гепатиту (DE34.4)

DE33.Y Інші визначені фіброз або цироз печінки

DE33.Z Фіброз або цироз печінки, невизначений

DE34 Алкогольна хвороба печінки

Визначення

Алкогольна хвороба печінки – пошкодження печінки та її функції внаслідок надлишкового вживання алкоголю впродовж тривалого періоду часу. Діагноз встановлюється на підставі анамнезу надлишкового вживання алкоголю і виключення інших причин хвороби печінки. Проте слід наголосити, що надлишкове вживання алкоголю взаємодіє з іншими причинами хронічної хвороби печінки, погіршуючи їх патологічну тяжкість і клінічний результат; важливими (відносно поширеними) прикладами є хронічний гепатит С, ожиріння, діабетогенний стеатоз печінки і гемохроматоз.

DE34.1 Алкогольний стеатоз печінки

Визначення

Алкогольний стеатоз печінки – патологічне накопичення ліпідів у клітинах печінки внаслідок надлишкового вживання алкоголю. Діагноз залежить від рівня вживання алкоголю за даними анамнезу (див. визначення НАЖХП).

DE34.2 Алкогольний гепатит

Визначення

Алкогольний гепатит – пошкодження і запалення печінки, зумовлені надлишковим вживанням алкоголю; характеризується інфільтрацією нейтрофілами, балонуючою дегенерацією гепатоцитів і відкладенням гіалінових тілець Маллорі. Алкогольний гепатит часто виникає одночасно в пацієнтів з іншими формами алкогольної хвороби печінки, такими як стеатоз (алкогольний стеатогепатит), фіброз і цироз печінки.

DE34.21 Алкогольний гепатит з цирозом

Визначення

Запалення печінки внаслідок надлишкового вживання алкоголю, результат хвороби печінки, що характеризується заміщенням тканини печінки фіброзом, рубцевою тканиною і регенеративними вузлами.

DE34.Y Інший визначений алкогольний гепатит

DE34.Z Алкогольний гепатит, невизначений

DE34.3 Алкогольний фіброз печінки

Визначення

Алкогольний фіброз печінки – гістологічно визначене надлишкове відкладення колагенів і екстрацелюлярного матриксу в межах печінки, обумовлене надмірним вживанням алкоголю.

Включення

- Алкогольний склероз печінки

DE34.4 Алкогольний цироз печінки без гепатиту

Визначення

Алкогольний цироз – пізня патологічна стадія алкогольної хвороби печінки, що характеризується дифузним фіброзом, який з'єднує портальні тракти з центральними венами, порушенням архітектоніки печінки й формуванням регенеративних вузлів.

Виключення

- Алкогольний гепатит з цирозом (DE34.21)

DE34.Y Інша невизначена алкогольна хвороба печінки

DE23.Z Алкогольна хвороба печінки, невизначена

DE35 Неалкогольна жирова хвороба печінки

Визначення

НАЖХП характеризується стеатозом печінки, пов'язаним з інсулінорезистентністю, за відсутності значного вживання алкоголю. НАЖХП включає патологічний спектр від простого стеатозу до стеатогепатиту. 10-20% пацієнтів мають стеатогепатит (неалкогольний стеатогепатит – НАСГ), який може прогресувати в цироз і гепатоцелюлярну карциному.

Включення

- НАЖХП, асоційована з метаболічними розладами, які обумовлені надлишковим харчуванням.

Виключення

- Синдром Рея (8D65)
- Гострий стеатоз печінки вагітних (JA50)
- Медикаментозно-індукована або токсична хвороба печінки (DE36)
- Хронічний гепатит С (1F01.2)
- Алкогольна хвороба печінки (DE34)
- Вроджені дефекти мітохондріального метаболізму (5C82)

DE35.1 Неалкогольна жирова хвороба печінки без неалкогольного стеатогепатиту

Визначення

НАЖХП складається з 2 клінічних форм: простого стеатозу, що в цілому має доброякісний, не прогресуючий перебіг, і НАСГ, який може прогресувати в цироз і гепатоцелюлярну карциному. НАЖХП без НАСГ зазвичай лишається на рівні простого стеатозу.

DE35.2 Неалкогольний стеатогепатит

Визначення

НАСГ – гістологічна форма НАЖХП, ключовими проявами якої є гістологічні ознаки пошкодження гепатоцитів (такі як балонування або гіалін Маллорі) і значне запалення часточок. НАСГ часто асоціюється з периферичним і перисинусоїдальним фіброзом (патерн портального фіброзу також існує, особливо в дітей). НАСГ є клінічно прогресуючою формою НАЖХП з такими клінічними наслідками, як кардіоваскулярні події, цироз і гепатоцелюлярна карцинома. Є повідомлення про нові біомаркери НАСГ, проте золотим стандартом діагностики залишається гістологічне дослідження.

DE35.3 Неалкогольний фіброз внаслідок неалкогольної хвороби печінки

Визначення

Фіброз є найважливішим маркером тяжкості НАЖХП. Патологічні критерії включають 4 стадії; 4 стадія являє собою цироз. Неінвазивні методи діагностики мають достатню точність для визначення фіброзу пізніх стадій і цирозу, проте є ненадійними при легкому фіброзі.

DE35.Y Інша визначена неалкогольна жирова хвороба печінки

DE35.Z Неалкогольна жирова хвороба печінки, невизначена

Печеночная энцефалопатия: краткий справочник врача

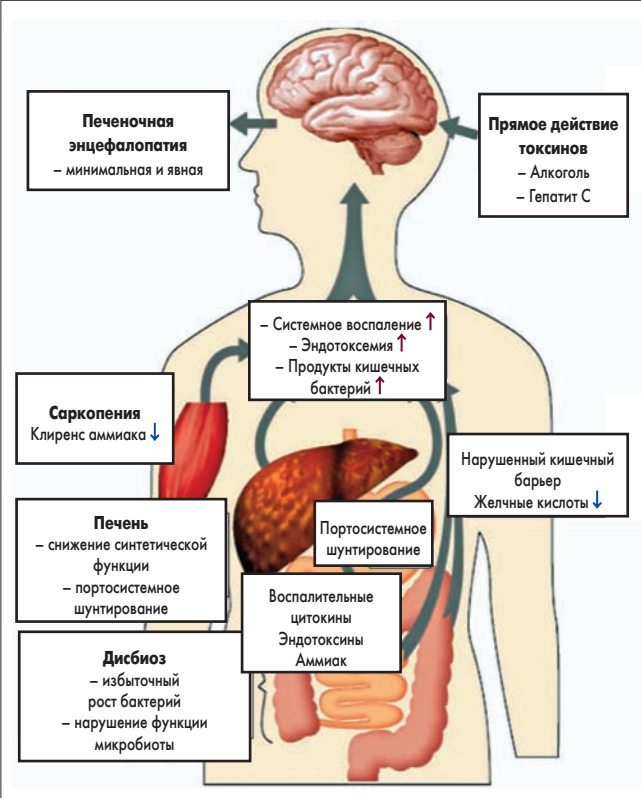


Схема дисфункции головного мозга при хронической болезни печени

Дисбиоз (изменение функции и состава кишечной микрофлоры) обусловлен снижением синтеза желчных кислот и из последующего поступления в кишечник, системным воспалением вследствие поражения печени и постоянным воздействием определенных повреждающих факторов (алкоголь и др.) непосредственно на кишечник. На фоне дисбиоза в системный кровоток поступают повышенные концентрации аммиака, воспалительных цитокинов и бактериальных ДНК вследствие нарушенного гематогепатического барьера, портосистемного шунтирования или непосредственно через грудной проток. В условиях системной воспалительной реакции, нарушения синтетической функции печени, неадекватного клиренса аммиака и хронического воздействия нейротоксинов (алкоголя, вируса гепатита С и др.) развивается сначала минимальная, а затем явная печеночная энцефалопатия

Определения

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое метаболически обусловленное поражение центральной нервной системы (ЦНС), возникающее у пациентов с острой или хронической печеночной недостаточностью

Минимальная (латентная, субклиническая) печеночная энцефалопатия (МПЭ) – ПЭ без симптомов при клиническом и неврологическом обследовании, но с дефицитом в некоторых когнитивных областях, который можно определить только с помощью нейропсихометрических тестов

Клиническая картина ПЭ

- Признаки хронического заболевания печени (телеангиэктазия, пальмарная эритема, гинекомастия, асцит, желтуха, кровотечение из варикозно-расширенных вен)
- Изменение личности (ребячливость, раздражительность, потеря интереса к семье)
- Нарушение сознания с расстройством сна (инверсия нормального ритма сна и бодрствования, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов)
- Расстройство интеллекта (замедленность речи, монотонность голоса, нарушения оптико-пространственной деятельности, проявляющиеся в тесте соединения чисел, начертания букв)
- «Печеночный» запах изо рта
- Астериксис (хлопающий тремор)

Лабораторные и инструментальные исследования

- Электроэнцефалография
- Вызванные потенциалы
- Исследование газового состава артериальной крови
- Биохимический анализ крови
- Общие анализы мочи, крови
- Бактериологическое исследование мокроты и мочи
- Исследование мочи и крови на содержание яда
- Исследование уровня алкоголя в крови

Триггерные факторы ПЭ

- Избыток белка в пище
- Гастроинтестинальное кровотечение
- Инфекции (особенно спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевых путей и кожи, дыхательных путей, бактериемия)
- Электролитный дисбаланс, ацидоз, дегидратация
- Состояние после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования
- Нарушение функции почек
- Гипогликемия
- Гипоксия
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Обострение хронического активного гепатита на фоне цирроза
- Препараты, снимающие возбуждение ЦНС (седативные, снотворные и т.д.)
- Диуретики
- Отек мозга (при острой печеночной недостаточности)
- Цирроз терминальной стадии
- Запор

Дифференциальная диагностика

- Внутричерепная масса: субдуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, инсульт, опухоль, абсцесс
- Инфекции: менингит, энцефалит, внутричерепной абсцесс
- Метаболическая энцефалопатия: гипогликемия, электролитные нарушения, аноксия, гиперкарбия, уремия
- Гипераммониемия другой этиологии: врожденные нарушения цикла мочевины, уретеросигмоидостомия
- Алкогольная энцефалопатия: острая интоксикация, отмена, энцефалопатия Вернике
- Лекарственно-индуцированная энцефалопатия: седативные снотворные, антидепрессанты, антипсихотики, салицилаты
- Органический синдром головного мозга
- Постэпилептическая энцефалопатия

Краткая шкала оценки когнитивных функций (MMSE)

Баллы	Параметр
10	Ориентация Какое сегодня число / месяц / год / день недели / время года? В какой стране городе / области / учреждении мы находимся? На каком мы этаже? (1 балл за каждый правильный ответ)
3	Восприятие Повторите три слова (например, лимон, флаг, дверь)
5	Внимание и счет Попросите пациента от 100 последовательно вычитать 7. Остановите пациента после пяти вычислений. Правильно: 93, 86, 79, 72, 65 (1 балл за каждый правильный ответ)
3	Вспоминание Попросите повторить три слова, которые вы просили запомнить в разделе «Восприятие»
3	Речь и понимание Покажите пациенту часы и спросите: «Что это?» Покажите пациенту ручку и спросите: «Что это?» Попросите пациента повторить: «Не если, и, или нет» (1 балл за каждый правильный ответ)
3	Выполнение операции из трех действий Попросите пациента взять бумагу в правую руку, сложить пополам и положить на колено (1 балл за каждое правильное действие)
1	Чтение Покажите лист бумаги с надписью «Закройте глаза». Попросите пациента прочитать надпись и сделать то, что написано
1	Письмо Попросите пациента на чистой бумаге написать предложение, в котором содержится существительное и глагол. Предложение должно быть осмысленным
1	Копирование Попросите пациента перерисовать картинку
Оценка	<25 баллов = нарушение когнитивной функции <20 баллов = легкая или среднетяжелая деменция <10 баллов = тяжелая деменция



Тест на астериксис (хлопающий тремор): руки разогнуты в локтевых суставах, кисти в дорсифлексии

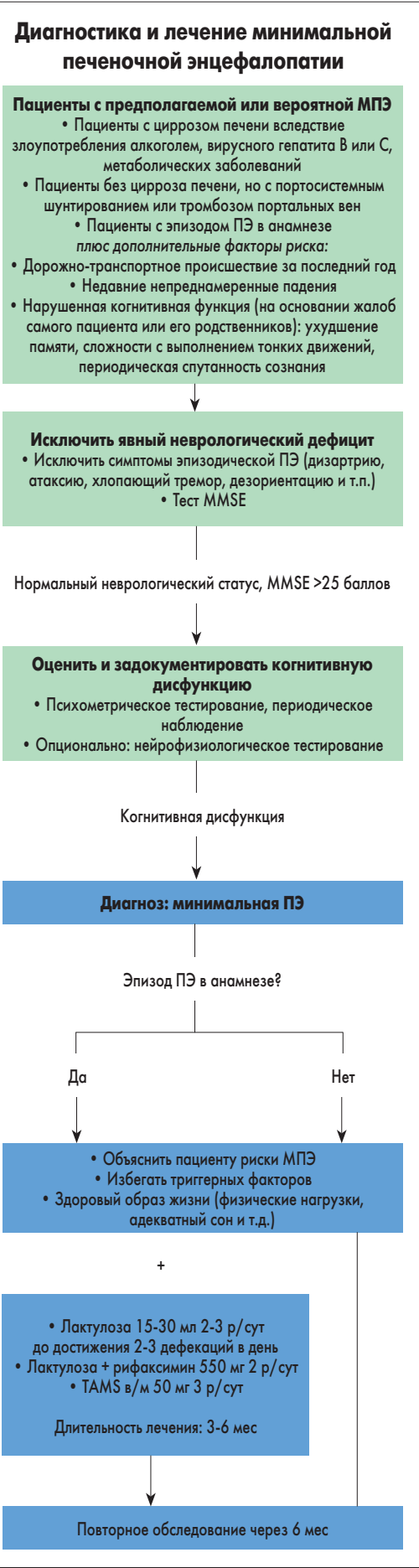
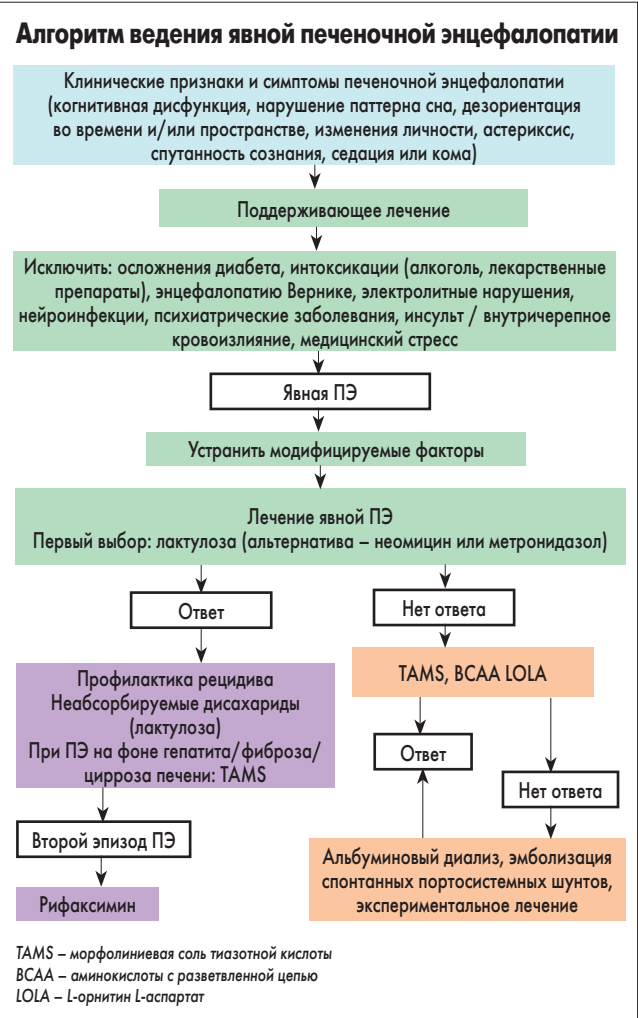
Оценка психического статуса при ПЭ (критерии West Haven)

Степень	Уровень сознания	Нейропсихиатрические симптомы	Неврологические симптомы
0 = МПЭ	Норма	Нарушения выявляются только по данным психометрических тестов	Нет
1	Легкое ментальное замедление	Эуфория, дисфория, раздражительность, тревога, трудности с концентрацией внимания	Трудности с выполнением тонких движений (например, письма), тремор пальцев
2	Повышенная усталость, апатия или летаргия	Легкое расстройство личности, легкая дезориентация во времени и пространстве	Хлопающий тремор, атаксия, невнятная речь
3	Сомноленция	Агрессия, выраженная дезориентация во времени и пространстве	Оцепенение, клонус, астериксис
4	Кома	–	Признаки повышенного внутричерепного давления

Психометрические тесты, рекомендованные для диагностирования МПЭ. Чем ниже оценка, тем лучше когнитивная функция	
Тест соединения чисел А	Необходимо как можно быстрее соединить в порядке возрастания случайно расположенные на листе бумаги числа (1-25). Норма – <40 с
Тест соединения чисел В	Необходимо как можно быстрее соединить в порядке возрастания числа (1-13) и буквы (А-К)
Тест копирования линии	Необходимо как можно быстрее обвести линию
Символьно-цифровой тест	Пациенту предлагают набор цифр от 1 до 9, каждая из которых ассоциирована с определенным символом, и дают задание заполнить пустой бланк символами, которым соответствует каждая из цифр
Мозаический тест	Кубики с гранями разного цвета необходимо сложить таким образом, чтобы образовалось определенное изображение

Диетические рекомендации	
- Полное исключение алкоголя - Адекватная калорийность рациона (35-40 ккал/кг идеальной массы тела) - Потребление белка 1,2-1,5 г/кг/сут - Белки растительного происхождения легче переносятся - При плохой переносимости белка – аминокислоты с разветвленной боковой цепью - Употребление пищи и жидких питательных смесей небольшими порциями равномерно в течение дня «Перекус» перед сном	

Лекарственная терапия	
Лактулоза	Подкисляет кишечное содержимое, подавляет рост протеолитической микрофлоры
Антибиотики	- Снижают избыточную контаминацию микрофлоры толстой кишки - Антибиотик выбора – рифаксимин - Альтернативные антибиотики: неомицин, метронидазол
Морфолиниевая соль тиазотной кислоты (TAMS)	- Мощный антиоксидант с гепатопротекторными свойствами; способствует уменьшению эндогенной интоксикации и воспалительного процесса в печени, подавляет цитолиз - Применяется при ПЭ на фоне хронического гепатита, алкогольного гепатита, фиброза или цирроза печени - Может назначаться внутривенно, внутримышечно и перорально
L-орнитин L-аспартат (LOLA)	- Активирует образование мочевины из аммиака через стимуляцию фермента карбамоилсинтетазы орнитинового цикла и непосредственное участие аспартата в качестве субстрата цикла Кребса - Эффективно только внутривенное введение
Аминокислоты с разветвленной цепью	- Предотвращают поступление ложных нейромедиаторов в ЦНС - Эффективны только при пероральном приеме



Вниманию врачей!

Т-Триомакс – эффективная и доступная коррекция дисфункции оси «печень – головной мозг»

Применение гепатопротекторов с выраженными антиоксидантными свойствами, в частности морфолиниевой соли тиазотной кислоты (tiazotic acid morpholinium salt – TAMS), при поражениях печени различной этиологии является обоснованным с точки зрения универсальности механизмов патогенеза данной патологии. TAMS представляет собой один из наиболее мощных современных антиоксидантов и цитопротекторов, способных предотвратить или уменьшить повреждение клеток путем стабилизации их энергетического обеспечения и снижения активности процессов свободнорадикального окисления. TAMS заслуживает пристального внимания врачей не только как эффективный и безопасный гепатопротектор, показанный к применению в составе комплексной терапии пациентам с заболеваниями печени, но и как метаболический препарат с более широкими гепатопротекторными возможностями. Эти его свойства особенно актуальны при ведении пациентов с печеночной энцефалопатией, обусловленной хроническим гепатитом, фиброзом или циррозом печени, поскольку в данной клинической ситуации комплексная гепатопротекция позволяет отсрочить или предотвратить необратимые изменения головного мозга и таким образом продлить социально активную жизнь больных.

Эффективность и безопасность TAMS были продемонстрированы в большом количестве исследований у разных категорий пациентов. TAMS применяется в комплексном лечении хронического и алкогольного гепатита, фиброза и цирроза печени, поскольку оказывает дезинтоксикационный, мембраностабилизирующий, желчегонный, антиоксидантный, репаративный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того, назначение препарата способствует уменьшению эндогенной интоксикации и воспалительного процесса в печени, подавляет цитолиз. За счет антиоксидантного эффекта TAMS предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространения центролобулярных некрозов печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен. Тем не менее, каким бы действенным ни был препарат, лечение не окажет должного эффекта, если пациент не будет его принимать. В современных реалиях одним из основных факторов, предопределяющих комплаенс пациентов, является стоимость терапии. Морфолиниевая соль тиазотной

Таблица. Сравнительный анализ стоимости упаковки и курса лечения для двух препаратов морфолиниевой соли тиазотной кислоты – данные системы исследования рынка «Фармстандарт» (ООО «Морион») за август 2016 г.

Препарат	Стоимость упаковки, грн
Тиотриазолин «Артериум», раствор для инъекций 25 мг/мл, амп. 4 мл № 10	159,38
Т-Триомакс «Дарница», раствор для инъекций 25 мг/мл, амп. 4 мл № 10	105,17
Тиотриазолин «Артериум», раствор для инъекций 25 мг/мл, амп. 2 мл № 10	92,76
Т-Триомакс «Дарница», раствор для инъекций 25 мг/мл, амп. 2 мл № 10	58,23

кислоты, также известная врачам как тиотриазолин, в Украине представлена двумя отечественными препаратами. Значительная разница в стоимости для обеих дозировок (2 мл и 4 мл), безусловно, существенно повлияет на приверженность пациентов к лечению и, следовательно, его результаты.

Подготовил **Алексей Терещенко**



Распространенные ошибки в практике гастроэнтеролога, которых можно избежать

Продолжение. Начало см. в № 2 (40), май 2016 г., стр. 36-37.

Проблема врачебных ошибок не нова, но никогда не теряет своей актуальности и, безусловно, заслуживает пристального внимания. В наших профессиональных изданиях пишут об этом мало и неохотно, поскольку в медицинском сообществе имеет место некоторая предубежденность относительно данной темы. Печально известна активная роль органов госбезопасности в 20-40-е годы прошлого века в «раскрытии» медицинских преступлений со сфабрикованными «врачебными делами». Да и сегодня медицинским работникам порой приходится сталкиваться с обвинениями в ненадлежащем оказании медицинской помощи, которые, как правило, оказываются беспочвенными. Следует отметить, что врачебная ошибка считается наиболее противоречивым явлением правового осмысления медицинской практики. Пользуясь отсутствием четкой правовой базы и играя на эмоциях людей, бойкие юристы отнюдь небескорыстно выхватывают очередной «ужасик» из медицинской сферы, добиваясь негативного общественного резонанса. Подобное поведение не может не вызывать осуждения, поскольку негативно сказывается на престиже врачебной профессии. При этом игнорируется тот факт, что работа врача априори связана с высоким уровнем рисков, касающихся здоровья, исключительно ответственна и сложна, и подавляющее большинство врачей добросовестно работают на благо своих пациентов.

Однако в нашу задачу не входит обсуждение подходов к правовому регулированию медицинской деятельности и различных классификаций врачебных ошибок, например, на уголовно наказуемые действия и ошибки, не содержащие в себе признаков состава преступления. Желая углубить свои познания в правовых аспектах этого направления легко найдут необходимую литературу. Мы предлагаем взглянуть на врачебные ошибки не только как на промахи отдельных врачей. Медицинский диагноз и лечение являются результатом сложного взаимодействия разнообразных компонентов: системы медицинского образования; системы финансирования здравоохранения, обуславливающей выгодность или невыгодность тех или иных действий; работы клинических лабораторий, фармацевтических компаний, взаимодействия внутри самой больницы – между врачами, другим медперсоналом, администрацией. Понимание сложности организационных систем позволяет сделать заключение, что большинство дефектов качества возникают не потому, что виноват конкретный врач, а в силу того, что система не предусматривает защиты от такой ошибки. Следовательно, врачебные ошибки должны стать предметом изучения как основы для разработки стратегии, способной предупредить их появление и/или устранить возможность повторения.

Институт медицины США имеет многолетний опыт работы по предупреждению наиболее распространенных врачебных ошибок. Первым шагом, сделанным еще 15 лет назад, стал доклад под названием «Человеку свойственно ошибаться». В нем не только была озвучена проблема безопасности больных и констатирован очевидный факт, что врачи, как и все люди, делают ошибки, но и обсуждались возможности системы здравоохранения в части повышения качества оказания медицинской помощи. Наши коллеги фиксируют проблемные моменты диагностики и лечения конкретных заболеваний, распределяя их по частоте встречаемости. Анализ такого массива данных подтвердил, что врачебные ошибки имеют известную повторяемость, или, проще говоря, типичность. Это дает основание полагать, что приобщение врачей к данной информации позволит избежать большей части таких ошибок в их дальнейшей практической работе.

Одним из экспертов в этом направлении является доктор Д. Джонсон, профессор медицины и заведующий кафедрой гастроэнтерологии Медицинской школы Восточной Вирджинии (Норфолк, США). Несколько приведенных им клинических примеров из статьи «5 диагностических ошибок у пациентов с гастроинтестинальными симптомами» (2016) были положены в основу наших публикаций. Нам понравилась эта идея, поскольку увидеть ошибку – значит понять, как ее избежать. Таким образом, один из путей, позволяющих свести к минимуму количество врачебных ошибок, – это углубление профессиональных знаний практического врача, в нашем случае – в области гастроэнтерологии.

Ниже представлен разбор нескольких клинических случаев из повседневной практики врача-гастроэнтеролога в стиле, заданном доктором Д. Джонсоном, с тем отличием, что мы старались раскрыть затронутый ситуационный вопрос более широко и аргументированно, со ссылками на актуальный источник информации. Предложенные клинические случаи подобраны эмпирически. В них не раскрывается ход диагностической мысли в процессе обследования и лечения больного: такой прием интригующе называют «тайной клинического опыта». Не приведены примеры какой-то редкой патологии с блестящей, как в лучших детективах, развязкой. Здесь, скорее, показана каждодневная необходимость четкости мысли и действий врача, которые базируются на понимании современных возможностей диагностики и лечения в области гастроэнтерологии.

Забота о пациентах – первостепенная задача каждого врача. Здоровье людей относится к числу важнейших государственных приоритетов. Искренне верю, что организаторам здравоохранения Украины удастся создать систему, способную максимально защитить врача от совершения

ошибки. Ведь именно констатация врачебных ошибок, всестороннее их изучение и принятие мер по устранению лежат в основе повышения качества оказания медицинской помощи. И уже сегодня можно с уверенностью сказать, что одним из значимых шагов в этом направлении является ориентация врачей на использование информационных ресурсов национальных и международных стандартов на основе доказательной медицины, а также примеров лучшей клинической практики. Применение этих знаний помогает найти рациональный подход к ведению больных, проводить анализ причин нежелательных результатов лечебной работы и делать выводы, позволяющие избежать многих типичных ошибок.

Мы просим вас поделиться своим мнением по этим вопросам, а также клиническим опытом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Свои сообщения 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».

Клинический случай 1

Можно ли было избежать фатального кровотечения?

Пациент 48 лет умер на фоне кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода. Находился под наблюдением по поводу цирроза печени, ассоциированного с вирусом гепатита В. За неделю до случившегося был на приеме у врача. В медицинской карте амбулаторного больного при относительно регулярном посещении отмечены периодические лабораторные обследования (общий анализ крови, печеночный комплекс), абдоминальное УЗИ, но не зафиксировано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в течение 5 последних лет.

Где же диагностическая ошибка? Оценка состояния пациента!

ВРВ пищевода и желудка рассматриваются как жизнеугрожающее осложнение цирроза печени; выявляются у 30-40% больных с компенсированным состоянием и у 60% с декомпенсированным циррозом. Частота кровотечений из ВРВ пищевода составляет 4% в год. После первого эпизода риск повторного кровотечения в первый год очень высок и зависит от тяжести цирроза по Child-Pugh: рецидив наблюдается у 28% пациентов со степенью А; у 48% со степенью В; у 68% со степенью С. После эпизода кровотечения из ВРВ пищевода и желудка в течение 6 недель смертность пациентов составляет 10-20%.

Формирование ВРВ пищевода не сопровождается клинической симптоматикой. Именно поэтому, а также для своевременного выявления гепатогенных язв, как правило, тоже «немых» по клиническим проявлениям, всем больным



М.Б. Щербинина

с циррозом печени нужно проводить ЭГДС. Отсутствие ВРВ при хронических заболеваниях печени требует проведения ЭГДС не реже 1 раза в течение 2 лет. При наличии ВРВ эндоскопическое исследование проводится ежегодно. При проведении ЭГДС обязательно оценивают риск кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка и необходимость профилактического лечения.

Рассматривают три фактора риска кровотечения из ВРВ пищевода:

- чем больше размер узлов, тем выше риск; при средних и крупных размерах узлов риск увеличивается до 15%;
- наличие покраснения и изъязвлений на слизистой оболочке, покрывающей вены пищевода («красные пятна», узлы в виде «спелой вишни»);
- степень тяжести поражения печени (при декомпенсации, появлении признаков печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии риск кровотечения увеличивается многократно).

Спровоцировать кровотечение может также подъем пациентом тяжести.

С целью профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка используют медикаментозную терапию, позволяющую снизить давление в портальной системе (например, пропранолол, карведилол или изосорбита мононитрат), а также различные хирургические методы. В настоящее время последние считают самыми эффективными, наибольшее распространение среди них получили эндоскопическое лигирование и склерозирование ВРВ пищевода.

de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension // J. Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 743-752.

Клинический случай 2

Фитотерапия при хронических заболеваниях печени

Женщине 25 лет назначена противовирусная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином по поводу хронического вирусного гепатита С (HCV, генотип 1b). Через 1 мес (4 недели) от начала терапии РНК HCV в крови не определялась, нормализовались показатели печеночных трансаминаз, которые до лечения были повышены до 3N, вместе с тем выявлена лейкопения 3,6 тыс./мкл. Для повышения лейкоцитов врач посоветовал пациентке использовать настойку перегородок грецкого ореха. Женщина выполняла рекомендации на протяжении 2 мес. Через 3 мес от начала терапии (12 недель) РНК HCV в крови не определяется, число лейкоцитов периферической крови 1,8 тыс./мкл, отмечено повышение показателей печеночных трансаминаз до 5N с преобладанием аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Где же здесь ошибка? Коррекция лейкопении!

Среди населения и некоторых врачей сложилось ложное мнение о безопасности фитотерапии. Однако при многих заболеваниях, особенно заболеваниях печени, используя отвары, настои или настойки растительного сырья, можно получить скорее негативный, чем позитивный эффект. Это связано с рядом моментов, таких как регион произрастания растения (состав почвы, климатические условия, экологическое окружение), время и правила сбора, обработки и хранения сырья. Поэтому в двух одинаковых столовых ложках одного и того же по названию сырья, полученного из разных источников, будет разное содержание активного вещества и токсических компонентов. Применение таких средств каждый раз оборачивается для пациента экспериментом на переносимость. На практике мы часто видим токсическое действие фитотерапии, особенно при тяжелых поражениях печени, поскольку в этом случае в первую

очередь страдает дезинтоксикационная функция органа. Официальные препараты на основе растительного сырья при изготовлении проходят стандартизацию по активному веществу и очистку от токсических примесей.

У пациентки не восстановлен уровень лейкоцитов, но вернулся цитолитический синдром с преобладанием АСТ, возможно, как следствие токсического влияния длительного ежедневного потребления трех столовых ложек настойки перегородок грецкого ореха (75 мл 40% спирта, качество спирта?). К слову, в перегородках грецкого ореха нет никакого уникального вещества — прямого стимулятора лейкопоэза. Аналогичный комплекс витаминов и минералов содержат многие лекарственные растения.

Для восстановления лейкопоэза с точки зрения восполнения дефицита витаминов и минералов целесообразнее рекомендовать рацион, обогащенный фруктами, ягодами, овощами, и ежедневное потребление 3–4 ядер грецкого ореха, или же назначить один из комплексных медикаментозных препаратов, сбалансированных по витаминам и минеральным элементам.

Учитывая, что лейкопения в данном случае является побочным действием противовирусной терапии и может лимитировать продолжение полноценного курса лечения, пациентке следует назначить один из медикаментозных стимуляторов лейкопоэза, например филграстим.

Руководство по скринингу, уходу и лечению пациентов с хроническим гепатитом С. Дополненное издание. — Апрель, 2016. — 134 с.
http://hcvstop.com/wp-content/uploads/file/Rukovodstvo_ru.pdf

Клинический случай 3

Быстрая потеря массы тела — безопасно?

Женщине 32-х лет с ожирением I степени была рекомендована многодневная разгрузочная диета с целью снижения массы тела. На УЗИ перед началом терапии отмечено наличие билиарного сладжа. Через 6 недель на фоне быстрой потери массы тела возник приступ желчной колики. При повторном УЗИ выявлены множественные камни в желчном пузыре.

Что не предусмотрено врачом? Высокий риск образования желчных камней!

У пациентов с ожирением в ситуациях, ассоциированных с быстрым снижением веса (более 1,5 кг/неделю), например, диета с очень низким содержанием калорий, бариатрическая операция, существует высокий риск образования желчных камней. Для профилактики камнеобразования следует назначать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Препарат назначается в дозе не менее 500 мг/сут в течение 3–6 мес до тех пор, пока масса тела пациента полностью не стабилизируется. Применение УДХК достоверно снижает риск развития желчных камней, при этом такая профилактика является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение в случае развития желчнокаменной болезни.

EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // J. Hepatology. — 2016. — Vol. 65. — P. 146-181. Lammert F, Neubrand M.W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // Z. Gastroenterol. — 2007. — Bd. 45, N. 9. — S. 971-1001.

Клинический случай 4

Горечь во рту при урсотерапии

Женщине 46 лет, страдающей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и желчнокаменной болезнью, назначили урсотерапию в дозе 750 мг однократно в сутки перед сном с целью медикаментозного литолиза желчных камней. Через несколько дней женщина обратилась к врачу повторно с жалобами на появившуюся горечь во рту и невозможность продолжать из-за этого лечение.

Что не предусмотрел врач? Наличие ГЭРБ!

У пациентов с выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом на фоне приема УДХК может наблюдаться появление горечи во рту, особенно если препарат был принят непосредственно перед сном. Для коррекции этого состояния пациенту следует принимать препарат тотчас после ужина и придерживаться общепринятых лечебных мероприятий при ГЭРБ (не ложиться сразу после еды, лежать или спать с приподнятым изголовьем, следить за регулярным опорожнением кишечника, не надевать тугий пояс, не употреблять продукты, вызывающие метеоризм, и т.д.), при необходимости — с соответствующей медикаментозной терапией ингибиторами протонной помпы (ИПП).

EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // J. Hepatology. — 2016. — Vol. 65. — P. 146-181. Lammert F, Neubrand M. W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // Z. Gastroenterol. — 2007. — Bd. 45, N. 9. — S. 971-1001.

Клинический случай 5

Амоксициллин / клавулановая кислота лучше амоксициллина в схеме антихеликобактерной терапии (АХТ)?

Мужчине 45 лет с пептической язвой желудка, ассоциированной с *Helicobacter (H.) pylori*, назначили АХТ по схеме: амоксициллин / клавулановая кислота (500 мг / 125 мг 2 табл.) + кларитромицин (500 мг) + ИПП — все 2 р/сут в течение 10 дней.

В чем ошибка врача? Незнание особенностей *H. pylori*!

Амоксициллин является гидрофильным антибиотиком, вследствие чего его пассивная диффузия через биологические мембраны затруднена. Мишенью действия для амоксициллина является пенициллин-связывающий белок (ПСБ) *H. pylori*. ПСБ представлен ферментами (транспептидазы и карбопептидазы), отвечающими за синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. Амоксициллин, связываясь с ПСБ, блокирует действие ферментов и нарушает синтез клеточной стенки хеликобактера. Резистентность к амоксициллину в большинстве случаев связана со снижением продукции ПСБ I и появлением дополнительного ПСБ 2 или ПСБ 3. Другие механизмы резистентности к β-лактамам, например эффлюкс (активное выведение антибиотика), у *H. pylori* не выявлены.

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину можно назвать редким явлением. В мире было выделено менее десяти штаммов с истинной резистентностью к амоксициллину. Большинство штаммов, резистентных к амоксициллину, восстанавливали чувствительность после глубокой заморозки (–70 °C) и рекультивирования. Резистентные штаммы были нечувствительны ко всем β-лактамам антибиотикам, в том числе защищенным клавулановой кислотой. *H. pylori* — один из немногих микроорганизмов, которые не способны вырабатывать β-лактамазы. Поэтому β-лактамы антибиотиков, защищенные ингибиторами β-лактамаз (клавуланатом, сульбактамом или тазобактамом), не имеют преимущества перед амоксициллином. Таким образом, защищенные аминопенициллины не рационально использовать для эрадикации *H. pylori*.

Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report. // Gut. — 2012. — № 61. — С. 646-664.

Наказ МОЗ України від 03.09.2014 № 613 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки».

Клинический случай 6

Удастся ли избежать НПВП-гастропатии?

У пациента 38 лет, неделю назад окончившего курс лечения по поводу пептической язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникла необходимость приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в связи с травмой ноги. Врач исключил пероральный прием НПВП, заменив его приемом в виде инъекций и свечей, а также назначил ранитидин в дозе 300 мг/сут, учитывая, что пациент недавно получал препарат из группы ИПП.

Где же здесь ошибка? Ненадлежащая профилактика возможных осложнений!

Назначение НПВП в виде инъекций или свечей не является надлежащим методом профилактики осложнений со стороны желудка и ДПК. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастроуденальной зоны и связанных с ними риск кровотечения обусловлены системным, а не контактным действием НПВП, поэтому нежелательные эффекты могут возникать при использовании любых фармакологических форм этих препаратов. Так, в популяционном исследовании, проведенном L. Mellekjaer et al. (2002) в Дании, показано, что риск осложнений со стороны пищеварительного тракта более чем у 131 тыс. пациентов, принимавших НПВП в таблетках, был существенно ниже, чем у 4,6 тыс. больных, получавших НПВП в виде свечей — 3,25 (2,9–3,7) и 8,47 (4,4–14,8) соответственно.

Кроме того, доказано, что результативная профилактика НПВП-гастропатии возможна только при использовании ИПП или мизопростол. H₂-блокаторы (ранитидин 150–300 мг/сут и фамотидин 20–40 мг/сут) не дают значимого снижения риска развития язв желудка на фоне приема НПВП и существенно уступают ИПП по своей эффективности в отношении профилактики язв ДПК. Антацидные препараты также малопродуктивны.

Mellekjaer L., Blot W., Sorensen H. et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — 53. — P. 173-181. Dubois R., Melmed G., Henning J., Lane L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase — 2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy // Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — 19. — P. 197-208.

Клинический случай 7

Псевдомембранозный колит на фоне АХТ?

У женщины 24 лет выявлена язва ДПК, ассоциированная с *H. pylori*, по поводу чего на 10 дней назначена эрадикационная терапия по схеме 2 р/сут: амоксициллин (1 г) + кларитромицин (500 мг) + метронидазол (500 мг) + ИПП. На второй день приема препаратов у пациентки появились жалобы на выраженное урчание в животе и диарею до 2 раз/сут без температурной реакции. Антибиотикотерапию в течение предшествующего года не получала. Хроническими заболеваниями, протекающими с диареей, не страдала. Врач отменил схему эрадикации *H. pylori*. Поставлен диагноз псевдомембранозного колита, в назначениях оставлен ИПП и добавлены пробиотические средства. Через 8 дней наблюдения клиническая ситуация не изменилась.

В чем ошибка врача? Диагностика псевдомембранозного колита!

Диагноз псевдомембранозного колита поставлен, но не подтвержден, не назначено полноценное лечение.

Известно, что антибиотик-ассоциированная диарея встречается почти у 25% пациентов, получающих антибактериальную терапию. Чаше всего это связано с инфекцией *Clostridium (C.) difficile* на фоне применения таких антибиотиков, как линкосамиды (клиндамицин), пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин) и цефалоспорины, особенно III поколения. Наиболее тяжелым проявлением инфекции *C. difficile* является псевдомембранозный колит. К факторам риска развития инфекции, вызванной *C. difficile*, относятся:

- возраст (<6 или >65 лет);
- повторный курс антибактериальной терапии;
- госпитализация, операции на органах брюшной полости;
- предшествующий дисбиоз кишечника;
- угнетение иммунной системы.

Однако, сопоставляя данные анамнеза, факторы риска, клинические проявления и учитывая использование в схеме метронидазола, к которому чувствительна *C. difficile*, можно заключить, что вероятность развития псевдомембранозного колита в этом случае невысока.

Наблюдающаяся у женщины усиленная перистальтика кишечника, вероятнее всего, связана с прокинетиическим действием кларитромицина. Как все представители макролидов, кларитромицин может взаимодействовать с рецепторами мотилина, имитируя его действие на гастродуоденальный моторный комплекс. Это приводит к ускорению опорожнения желудка от жидкой и твердой пищи и сокращает время транзита кишечного содержимого по толстой кишке. Поэтому макролиды лучше назначать не менее чем за 1 час до или через 2 часа после еды. При нарушении этого режима усиленная перистальтика в виде урчания и послабления кишечника могут беспокоить пациента в течение месяца даже после завершения приема препарата.

Если же идти в сторону подтверждения диагноза псевдомембранозного колита, необходимо использовать глутаматдегидрогеназный (ГДГ) тест для обнаружения общего антигена. Чувствительность ГДГ-теста достигает 96–100%, однако это нивелируется тем, что некоторые другие микроорганизмы также способны продуцировать глутаматдегидрогеназу. Поэтому специфичность теста слишком низка и применим он только для скрининговых экспресс-исследований. При ГДГ-положительной пробе следует сделать посев кала с целенаправленным выявлением *C. difficile*. Кроме того, важно подтвердить вовлеченность в процесс толстой кишки и характер ее поражения. Здесь предпочтительнее использовать колоноскопию, а не сигмоидоскопию, поскольку в трети случаев характерные для псевдомембранозного колита поражения локализуются в правой половине толстой кишки. При подтверждении диагноза — провести соответствующее лечение (оральный прием в течение 10 дней метронидазола 500 мг 3 р/сут или 250 мг 4 р/сут, или ванкомицина 125 мг или 500 мг 4 р/сут; восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, проведение дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии, использование пробиотиков).

Следует также помнить, что причиной назначения антибактериальной терапии была язва ДПК, ассоциированная с *H. pylori*, и при проведении успешной эрадикации бактерии в 70–80% случаев удастся добиться стойкой ремиссии заболевания. В этой связи целесообразно подобрать пациентке другую схему АХТ, уточнить режим приема препаратов, использовать дополнительно пробиотические средства.

Wiedel N., Gilbert J., Baloun B., Nelson C. Clostridium difficile Associated Diarrhea // S D Med. — 2016. — Mar; 69(3). — P. 124-127.

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

Модификация кишечной микробиоты как перспективный метод лечения воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Как известно, кишечник является самым большим человеческим органом, а его нормальное функционирование – важнейшим физиологическим условием, необходимым для сохранения общего здоровья. К сожалению, в западных странах наблюдается тенденция к увеличению количества людей, не удовлетворенных функцией своего кишечника, что связано со стремительным повышением распространенности функциональной и органической кишечной патологии, в первую очередь синдрома раздраженного кишечника (СРК) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

СРК в развитых странах является одним из наиболее частых гастроинтестинальных расстройств – в общей сложности его доля составляет около 10-15% взрослой популяции. В основе данного заболевания лежат комбинированные физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты (КМ), висцеральной гиперчувствительностью, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Ввиду снижения качества жизни и большого количества ассоциированных заболеваний, оказывающих существенное негативное влияние на самочувствие и трудоспособность пациентов, СРК является серьезной проблемой для общества в целом.

ВЗК – группа нозологических единиц, объединенных схожими патогенетическими механизмами с неизвестной этиологией и характеризующихся воспалительным поражением толстого и тонкого кишечника с различной выраженностью и локализацией. К ВЗК относятся неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона (БК), недифференцированный колит, микроскопические (лимфоцитарный и коллагенозный) колиты. Актуальность проблемы ВЗК обусловлена высокой распространенностью заболеваний данной группы, поражением лиц преимущественно молодого и трудоспособного возраста, несвоевременной диагностикой, сложностью и частыми неудачами лечения, высоким уровнем ранней инвалидизации.

Несмотря на то что этиология СРК и ВЗК до конца не известна, указанные состояния, как правило, рассматриваются как многофакторные расстройства, связанные с экзогенными (особенности взаимодействия организма с факторами окружающей среды, включая диету) и эндогенными факторами. Последние включают как центральные (патологическая реакция на стресс, сопутствующие психические расстройства и когнитивные дисфункции), так и кишечные (нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность, активация иммунной системы, аутоиммунные расстройства, нарушение барьерных функций и микробиоты кишечника) механизмы. В последние годы с патофизиологией СРК и ВЗК все чаще ассоциируются различные нарушения КМ.

Изменения состава КМ при СРК

О важной роли КМ при СРК свидетельствуют повышение риска возникновения последнего после перенесенного острого гастроэнтерита и связь с предшествующим применением антибиотиков. КМ активно взаимодействует с внешними факторами, в частности, ее состав зависит от особенностей диеты, которая может прямо или опосредованно провоцировать развитие симптомов заболевания.

В многочисленных исследованиях выявлены различные нарушения микробного профиля у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами. Результаты нескольких последних комплексных анализов микробиоты при СРК указывают на увеличение относительного количества *Firmicutes*,

главным образом – *Clostridium* группы XIVa и *Ruminococcaceae*, – при уменьшении относительного количества *Bacteroidetes*. Также определялось снижение содержания бифидобактерий как в фекальных пробах, так и в образцах слизистой оболочки от пациентов с СРК, что подтверждает мнение об умеренном положительном влиянии дополнительного использования *Bifidobacterium* с точки зрения улучшения основных симптомов СРК и уменьшения выраженности боли, представленное в метаанализе по изучению пробиотиков. Были получены дополнительные данные о снижении степени разнообразия и повышении неустойчивости микробиоты у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, однако эти результаты нуждаются в дополнительном подтверждении в исследованиях с более глубоким анализом микробиоты.

Сравнительно недавно Римская рабочая группа опубликовала клиническое руководство, касающееся изменений состава КМ у пациентов с СРК, в котором был сделан вывод о наличии доказательств высокого уровня, подтверждающих концепцию кишечного дисбиоза у таких больных. На сегодня считается, что связь между КМ и СРК очевидна, хотя результатов проведенных исследований пока что недостаточно для формирования окончательного вывода, а специфичный для СРК микробный фенотип остается до конца не изученным. Отсутствие подробной фенотипической характеристики пациентов, небольшие размеры групп, а также одномоментный дизайн большинства исследований (обеспечивающий только однократное описание микробиоты) приводят к тому, что микробные маркеры СРК, выявленные в ряде исследований, не были определены во всех когортах. Кроме того, чаще всего не учитываются внешние факторы, в том числе питание, несмотря на доказанное влияние диеты на микробиоту. Также идентифицированы подгруппы пациентов с СРК как с измененным, так и с нормальным составом КМ. Это указывает на то, что нарушение состава микробиоты может быть связано с патологией только у части больных с СРК. Интересно, что пациенты с нормальной микробиотой нередко характеризовались более неблагоприятным профилем психологических факторов, что может свидетельствовать об обоснованности предположения о преобладающей роли центральных механизмов у многих больных с СРК.

Нарушение регуляции кишечной иммунной функции, хроническое неспецифическое воспаление слизистой оболочки, повышение ее проницаемости и барьерная дисфункция рассматриваются в качестве предполагаемых патогенетических механизмов при СРК, в которых КМ также может играть определенную роль. Кроме того, двунаправленные взаимодействия между кишечником и ЦНС, которые имеют большое значение в патогенезе СРК, предположительно также могут модулироваться микробиотой. Тем не менее накопленных на сегодня данных, объясняющих точные механизмы, посредством которых взаимодействие организма-хозяина и микрофлоры

обуславливает патофизиологию и возникновение симптомов СРК, недостаточно. Определение этих механизмов осложняется также тем, что большинство кишечных бактерий остаются не до конца изученными и охарактеризованными. Как известно, большинство предполагаемых микробных маркеров СРК не могут быть культивированы. К примеру, в некоторых когортах пациентов с СРК значительно возрастает количество некультивируемых бактерий семейства *Ruminococcus torques*, что имеет положительную корреляцию с кишечными симптомами. Любопытно, что подавление роста численности данной бактериальной группы вследствие лечения многокомпонентными пробиотиками приводило к улучшению симптомов СРК. Аналогичным образом некультивируемые бактерии семейства *Clostridiales* воспроизводимо обнаруживались в значительном количестве как у пациентов с СРК, так и при язвенном колите. Изучение функции этих некультивируемых бактерий представляет большой интерес для будущих исследований.

Таким образом, большинство (если не все) исследований, посвященных сравнению микробного профиля у пациентов с СРК с контрольной группой здоровых лиц, являются ассоциативными и не позволяют определить четкое различие между причиной и следствием. Тем не менее потенциальная причинная роль КМ подтверждается результатами эксперимента с проведением фекальной трансплантации, в ходе которого было показано, что висцеральная гиперчувствительность, лежащая в основе возникновения абдоминальной боли у части пациентов с СРК, может передаваться через микробиоту. Так, у стерильных мышей, колонизированных микробиотой пациентов, страдающих СРК с диареей (СРК-Д), отмечалось нарушение кишечной проницаемости и более высокая скорость желудочно-кишечного транзита по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой здоровых людей.

Роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в патогенезе СРК остается до конца неясной, так как дыхательные тесты и культивирование аспирата тощей кишки, используемые для его диагностики, до сих пор не валидизированы. В исследованиях с участием пациентов с СРК обнаружено относительно небольшое количество бактерий в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки без очевидных различий с контролем. Предварительные исследования демонстрируют, что если в качестве границы патологии использовать более низкие показатели ($>10^3$ КОЕ/мл), то у большинства пациентов с СРК можно диагностировать СИБР, хотя необходимы дальнейшие исследования с хорошим дизайном.

Изменения состава КМ при ВЗК

Изменения бактериального состава КМ человека ассоциируются и с ВЗК, такими как НЯК и БК. Следует отметить, что понятие дисбиоза или несбалансированного состава КМ было введено более 15 лет назад именно в исследованиях, посвященных ВЗК. Несмотря на внушительный перечень



С.М. Ткач

доказанных изменений состава микробиоты у пациентов с ВЗК, основной вопрос остается прежним: является ли дисбиоз следствием ВЗК или же их причиной? У пациентов с ВЗК на популяционном уровне доказано наличие дисбиоза в виде уменьшения количества бактерий типа *Firmicutes* и обратного соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, связанного с увеличением содержания *Proteobacteria*. Считается, что дисбаланс взаимосвязей между КМ и интестинальным эпителием приводит к ослаблению защитного слизистого барьера, снижению продукции антимикробных пептидов и муцина, бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и развитию ВЗК.

На основании данных сравнения с микробиотой здоровых индивидов были установлены дифференциальные уровни для определенных видов бактерий при НЯК и БК. Так, БК характеризуется уменьшением количества бактерий, принадлежащих к основным флотипам. Примечательно, что было зарегистрировано меньшее количество *Faecalibacterium prausnitzii* и членов кластера *Clostridium* IV (группы *C. leptum*) и XIV (группы *C. coccoides*). Эти виды бактерий оказывают противовоспалительное действие как *in vitro*, так и в исследованиях на животных. И, наоборот, было определено повышение уровня *Enterobacteriaceae*, специфических штаммов кишечной палочки (AIEC) и некоторых видов бактерий *Ruminococcus*. В образцах фекалий пациентов с БК обеднение видового разнообразия происходит в основном за счет видов типа *Firmicutes* (группы *C. leptum*, *Subdoligranulum* sp., *Ruminococcus bromii*, *R. albus*, *Oscillibacter valericigenes*, *F. prausnitzii* и *Eubacterium rectale*) и, в меньшей степени, за счет *Actinobacteria* (в отношении *Bifidobacterium bifidum* данные противоречивы). Бактерии типа *Proteobacteria* (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter junii* и *Klebsiella pneumoniae*), *Enterococcus faecium* и *Streptococcus* sp. у пациентов с БК представлены в переизбытке. Кроме того, у пациентов с БК по сравнению со здоровыми лицами и больными НЯК часто обнаруживают избыток бактерий вида *Bacteroides fragilis* в слизистой оболочке. Следует отметить, что виды, представленные в избыточном количестве в кале пациентов с БК, являются преимущественно факультативными анаэробами и оппортунистическими микроорганизмами. Сульфатредуцирующие бактерии встречаются редко и обнаруживаются только в слизистой оболочке пациентов с БК.

У больных НЯК также имеет место снижение бактериального разнообразия слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то что микробный состав у пациентов с НЯК изучен в меньшей степени, известно об увеличении количества условно-патогенных микроорганизмов и бактерий, принадлежащих к *Proteobacteria*, а также уменьшении количества бактерий рода *Lachnospiraceae* типа *Firmicutes*. НЯК также характеризуется снижением относительной доли кластера *Clostridium* XIV и большим содержанием кишечной палочки и/или сульфатредуцирующих бактерий.

Модификация кишечной микробиоты как перспективный метод лечения воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Продолжение. Начало на стр. 40.

пробиотиками являются лактобациллы и бифидобактерии. Пробиотики могут содержать только один микроорганизм или же их комбинацию, а эффективность данных средств должна быть доказана в отношении хотя бы одного из возможных патофизиологических механизмов, таких, например, как висцеральная гиперчувствительность, нарушение моторики, кишечной проницаемости, микробиоты или иммунитета. Эти эффекты могут значительно отличаться между различными микроорганизмами. Таким образом, один лишь факт, что какой-либо микроорганизм полезен для здоровья, не означает, что родственные ему микроорганизмы будут вести себя аналогично. Для использования в гастроэнтерологии также важно, чтобы препарат содержал достаточное количество микробов, которые должны быть кислото- и ферментостойчивыми, обладая хорошей адгезивной способностью.

При СРК пробиотики могут оказывать эффект за счет множественных механизмов. В частности, пробиотики могут модулировать сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника и висцеральную гиперчувствительность. Кроме того, применение пробиотиков может нейтрализовать нейромоторно-сенсорную дисфункцию при моделировании СРК. В некоторых исследованиях положительный эффект по сравнению с плацебо в отношении уменьшения абдоминальной боли, вздутия и улучшения консистенции стула подтвержден для бифидобактерий, таких как *Bifidobacterium infantis* 35624 (в дозе 1×10^8 КОЕ/сут продолжительностью по крайней мере 4 недели), *Bifidobacterium lactis* DN173010 и *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75. В других исследованиях обнаружена польза пробиотических смесей. В недавно выполненном метаанализе, включившем 43 РКИ, показана эффективность различных пробиотиков в улучшении общей симптоматики, уменьшении боли и вздутия у пациентов с СРК.

Безопасность применения пробиотиков при СРК является удовлетворительной, хотя некоторые симптомы могут усугубляться, о чем следует предупреждать пациентов. Остается неясным, какой пробиотик более предпочтителен и для какой категории пациентов с СРК. Не получены исчерпывающие ответы на многочисленные вопросы, касающиеся лечения пробиотиками, в том числе:

- 1) в пользу какого препарата следует выбирать — включающего один микроорганизм или их комбинацию?
- 2) для введения пробиотиков более предпочтительно использовать капсулы или жидкие формы?
- 3) как оценивать биодоступность пробиотиков?
- 4) каков оптимальный режим дозирования пробиотиков и его длительность?
- 5) существуют ли группы пациентов, которым прием пробиотиков противопоказан?
- 6) безопасно ли применение некоторых штаммов, например *E. coli*?
- 7) следует ли разным подгруппам пациентов с СРК назначать разные пробиотики?
- 8) какие симптомы СРК являются основной целью терапии?
- 9) каковы возможные механизмы улучшения симптомов?

Пребиотики. Пребиотик — это продукт, который при приеме внутрь стимулирует рост полезных бактерий, уже обитающих в организме хозяина, что приводит к положительному влиянию на здоровье. Эту функцию обычно выполняют различные олигосахариды. Одним из первых изученных пребиотиков была лактулоза, которая является неабсорбируемым слабительным, увеличивающим концентрацию в кале

Bifidobacterium spp. Еще одним пребиотиком является инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60. Инулин является природным неперевариваемым хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник в неизменном виде или без абсорбции. Достигая толстого кишечника, инулин стимулирует рост полезных бактерий, которые, в свою очередь, ферментируют инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты, которая в настоящее время рассматривается как эффективный колопротектор. Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки и как промотор синтеза эндогенной масляной кислоты. Инулин является хорошо известным и изученным пребиотиком и обладает всеми полезными эффектами, присущими группе пребиотиков. Было также обнаружено, что введение инулина способно снижать воспаление кишечника, а также предотвращать образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке у животных путем стимуляции апоптоза колоноцитов. К сожалению, инулин, как и лактулоза, увеличивает вздутие живота и поэтому малоприменим для лечения больных СРК. На сегодня проведено лишь одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пребиотиков у пациентов с СРК, в котором была использована смесь транс-галактоолигосахаридов. По сравнению с плацебо эта пребиотическая смесь уменьшала выраженность симптомов и стимулировала рост бифидобактерий.

Продукты жизнедеятельности КМ. Большие надежды в настоящее время возлагают на такие продукты жизнедеятельности КМ, как КЦЖК, включающие ацетат, пропионат и бутират. КЦЖК синтезируются в результате микробной ферментации непереваренных углеводов, а снижение их уровня может приводить к развитию симптомов СРК и ВЗК. Доказано, что КЦЖК оказывают благоприятное влияние на состояние здоровья, в особенности бутират, который является важным источником энергии для колоноцитов и, помимо прочего, угнетает воспаление и повышает барьерную функцию.

Бутират (масляная кислота) является природной КЦЖК, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г/сут, демонстрируя значительное снижение концентрации от слепой кишки до нисходящей ободочной кишки. Основная функция масляной кислоты — снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма, контроля нормального развития клетки и усиления защитной роли в отношении заболеваний толстого кишечника. В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути. Кроме своей функции исходного поставщика энергии и регулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, масляная кислота также оказывает важные благоприятные эффекты при воспалительных процессах в толстой кишке. Эти эффекты обусловлены множественными механизмами, действующими на уровне слизистой оболочки и включающими:

- 1) восстановление функции эпителиального барьера;
- 2) увеличение синтеза муцина и белков;
- 3) снижение секреции провоспалительных медиаторов, таких как $\text{TNF-}\alpha$, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12;

4) повышение высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов;

5) ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии форбилмириастацетата-1 и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа;

6) активацию макрофагального NF- κB .

Бутират также значительно уменьшает γ -интерферон-индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека. Важность роли бутирата как мощного регулятора гомеостаза толстой кишки подтверждается тем, что масляная кислота снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого ИЛ-8 и кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора 4, считающегося важным компонентом врожденного иммунитета, который при избыточной продукции приводит к развиту проявлений ВЗК.

Биологическая важность масляной кислоты как основного фактора кишечного гомеостаза человека подтверждается тем фактом, что многие заболевания кишечника, включая ВЗК, нарушения его моторики и функций, а также опухоли толстой кишки, часто сопровождаются сниженной концентрацией масляной кислоты в последней. Более того, согласно результатам одного из наблюдений препараты, препятствующие окислению масляной кислоты и тем самым увеличивающие ее концентрацию в толстом кишечнике, являются эффективными в лечении ВЗК. По этим причинам восстановление достаточного содержания масляной кислоты в толстой кишке рассматривается как эффективный способ поддержания гомеостаза и эубиоза толстой кишки, а также в качестве метода профилактики ее заболеваний.

К настоящему времени уже накоплены научные данные, указывающие на эффективность масляной кислоты при ВЗК и СРК. В частности, было показано, что применение бутирата может улучшать клинические исходы у пациентов с НЯК, БК, радиационным колитом и паучитом. У больных с дистальным НЯК использование масляной кислоты в клизмах в концентрации 100 ммоль/л в течение 2 недель существенно снижало частоту стула, выделение крови и эндоскопическую активность воспаления в кишке. При язвенном проктите эффективность масляной кислоты при применении в течение 6 недель была сопоставима с таковой аминокислоты и стероидов в микроклизмах. Дополнительный пероральный прием масляной кислоты в дозе 4 г/сут сопровождался наступлением клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с легким и среднетяжелым течением БК в 53% случаев. При местном введении масляной кислоты в виде бутирата натрия (80 ммоль/л) в сочетании с 5-аминосалициловой кислотой отмечалась достоверно более высокая частота наступления ремиссии по сравнению с введением 5-аминосалициловой кислоты в сочетании с плацебо.

Имеются данные о том, что применение бутирата снижает висцеральную гиперчувствительность и продукцию провоспалительных цитокинов у больных СРК. В частности, дополнительное к стандартной терапии применение бутирата в дозе 250 мг/сут у больных СРК способствовало более выраженному уменьшению болевого синдрома, нормализации стула и повышению качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Трансплантация фекальной микробиоты. ТФМ, также известная как «фекальная бактериотерапия», представляет собой одномоментную терапевтическую процедуру, которая позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке. В настоящее время накоплен достаточный объем клинических

данных, позволяющих с уверенностью говорить о том, что ТФМ не только является наиболее эффективным методом лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, но и позволяет эффективно лечить другие заболевания кишечника, в частности СРК и ВЗК. Опубликованы результаты около 50 случаев удачного использования ТФМ у пациентов с СРК с диареей или запором. Например, при длительном наблюдении у 45 больных с хроническими тяжелыми запорами для лечения использовали жидкую культуру, включающую 20 непатогенных видов кишечных ана- и аэробов, включая *Bacteroides*, некоторые виды *E. coli* и *Lactobacillus*. У 30 пациентов (60%) было достигнуто значительное улучшение дефекации при отсутствии вздутия и абдоминальной боли на протяжении 9-19 мес.

Первые обоснования для применения ТФМ у пациентов с НЯК получены в период, когда этот метод начали использовать для лечения псевдомембранозного колита; тогда инфекционный агент *C. difficile* как причина этого состояния еще не был известен. В 1988 году было проведено лечение первого пациента с НЯК с помощью ТФМ, что обеспечило длительный клинический и гистологический эффект. Позднее, в 2003 году, появилась публикация о полной клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии НЯК у 6 больных с тяжелым рецидивирующим НЯК. ТФМ у пациентов с ВЗК, проведенная Anderson и соавт., показала, что 63% пациентов с НЯК достигают ремиссии, а у 76% отмечается снижение выраженности симптомов. Схожим образом Brandt и Aronidis выполнили исследование с долгосрочным наблюдением за 6 больными с НЯК, которым провели ТФМ. Выявленность симптомов уменьшилась у всех пациентов. Максимальный эффект был достигнут у 2 больных с недавно диагностированным НЯК и инфекцией *C. difficile*, а также еще у одного пациента, недавно принимавшего антибиотики.

Эти находки свидетельствуют о том, что у некоторых подгрупп больных с НЯК возможно достижение ремиссии при проведении повторных ТФМ. На сегодня зарегистрировано 6 продолжающихся исследований по применению ТФМ у пациентов с ВЗК.

Заключение

Таким образом, на сравнительно новый и перспективный метод лечения функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, заключающийся в воздействии на КМ, возлагаются большие надежды. Тем не менее еще предстоит установить, каким путем достигается симптоматическое улучшение: является ли оно отражением изменений КМ или в этот процесс вовлечены и другие механизмы. На сегодня научные данные относительно роли микробиоты в патогенезе ВЗК и СРК остаются недостаточными, многие пациенты сталкиваются с противоречивой информацией о симптоматической эффективности различных воздействий на микробиоту кишечника, в связи с чем часто эмпирически занимаются самолечением. Поэтому более четкое определение роли КМ в патогенезе и патофизиологии заболеваний кишечника следует рассматривать как важное научное направление. Хорошо продуманные крупные клинические исследования уже в ближайшем будущем должны определить наиболее эффективные терапевтические стратегии. Залогом успеха при этом будет тесное сотрудничество опытных клинических исследователей со специалистами по микробной экологии.

Список литературы
находится в редакции.

T.T. Tran, J. Ahn, N.S. Reau, США

Болезни печени и беременность: клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов

Для гастроэнтеролога консультирование беременных по поводу болезней печени является обычным, однако зачастую сложным процессом. Сложность заключается в принятии клинического решения по поводу лечения с учетом безопасности и для матери, и для плода. Эти практические рекомендации (табл.) созданы на основе существующей доказательной базы для определения диагностической и лечебной тактики при болезнях печени у беременных (поиск в базе Medline с 1946 г., EMBASE с 1988 г., SCOPUS с 1980 г. до настоящего времени).

Обследование беременных с изменением печеночных проб

Частота изменения уровня печеночных ферментов у беременных составляет 3-5%, однако некоторые результаты, позволяющие предположить у небеременных дисфункцию печени или желчной системы, для этого контингента могут находиться в границах условной нормы. Тем не менее изменения результатов лабораторных исследований нуждаются в соответствующей оценке, так как некоторые болезни могут требовать неотложных вмешательств у матери или новорожденного. При обследовании беременных с изменением печеночных проб следует учесть нормальные физиологические изменения, наблюдаемые во время беременности. У беременных большинство печеночных проб остается в границах нормы, кроме веществ, вырабатываемых плацентой (щелочная

фосфатаза, α -фетопrotein), или показателей, меняющихся под влиянием гемодилуции (альбумин, гемоглобин). Любые изменения в уровнях трансаминаз и билирубина требуют дальнейшего рассмотрения (рис.).

Первый шаг в обследовании женщины с измененными печеночными пробами на любом сроке беременности совпадает с аналогичным шагом в обследовании небеременных пациенток и включает детальный анамнез, физикальное обследование, стандартные серологические тесты. Таких пациенток следует условно делить на 2 группы: 1 — беременные с изменением печеночных проб, наблюдаемым ранее и не связанным с беременностью, и 2 — беременные с изменением печеночных проб, вызванным гестацией.

Во время беременности может возникнуть клиническая необходимость в визуализационных исследованиях

печени, печеночных сосудов или желчной системы. Любая беременная с повышением уровня аминотрансфераз или желтухой должна подвергаться УЗИ брюшной полости. УЗИ (как с доплерографией, так и без нее) использует звуковые волны, а не ионизирующее излучение, поэтому не вызывает никаких побочных эффектов у плода (M.R. Torloni et al., 2009; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009).

Высокие дозы облучения (>100 рад) являются тератогенными, вызывая в том числе угнетение роста плода и микроцефалию. Наиболее выраженным риском является в периоде 8-15 нед гестации. Риск развития аномалий и угнетения роста плода, вероятно, не увеличивается при дозе <5 рад. Доза облучения при обычном гастроэнтерологическом исследовании составляет 100 мрад (один снимок), при клизме с барием или проведении

серии снимков тонкого кишечника — 2-4 рад, при КТ органов брюшной полости — 3,5 рад (F.G. Cunningham et al., 2001; Y. Patenaude et al., 2014). Если результат УЗИ является сомнительным и существует необходимость в дальнейшей визуализации, можно использовать КТ или МРТ без гадолиния. Оральные и внутрисосудистые контрастные вещества для КТ на основе производных йода не показали тератогенного действия в исследованиях на животных. Однако существуют данные о связи применения таких веществ во время беременности с гипотиреозом новорожденных (P.S. Mehta et al., 1983). Применение гадолиния не рекомендуется, поскольку он проникает через плаценту и выделяется почками плода в амниотическую жидкость, вызывая повреждения его дыхательной и пищеварительной систем. В исследованиях на животных также были выявлены спонтанные аборт, аномалии скелета и внутренних органов при контакте с высокими дозами гадолиния (M.R. Torloni et al., 2009).

Потребность в биопсии печени при беременности возникает редко, так как большинство диагнозов у этой категории пациенток может быть поставлено с помощью клинических, биохимических и серологических показателей. Тем не менее при необходимости может быть проведена чрескожная биопсия печени. Трансвенозная биопсия печени также возможна, однако сопровождается облучением в дозе 0,05-0,1 рад (T. Mammen et al., 2008; S.N. Keshava et al., 2008).

Эндоскопия при беременности

Эндоскопия является эффективной и безопасной в условиях тщательной оценки рисков, преимуществ и их соотношения. Один из наиболее важных вопросов при проведении эндоскопии у беременных — обеспечение гемодинамической стабильности и достаточной оксигенации. Чрезмерная седация, ведущая к гипотензии или гипоксии, или позиция, ведущая к сдавливанию нижней полой вены, может привести к уменьшению маточного кровотока и гипоксии плода. Поэтому во время процедуры пациенток следует располагать на левом боку (N.H. Gilinsky et al., 2006). Что касается медикаментов, на данный момент не существует применяемых при эндоскопии седативных препаратов категории А (по классификации Управления по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США — FDA). Применения бензодиазепинов (категория D) следует избегать в связи с тем, что они вызывают врожденные пороки развития (B. Glosten et al., 2008; M.A. Qadeer, 2005). Наиболее часто используются опиатный анальгетик меperидин (категория C) и анестетик короткого действия пропofол (категория B). Меперидин проходит через гематоплацентарный барьер и превращается в нормеперидин — вещество продолжительного действия, поэтому на поздних стадиях беременности следует избегать частого или длительного введения этого

Таблица. Практические рекомендации	
Условие	Рекомендация
Первичная оценка беременных	Беременные с повышением печеночных ферментов должны подлежать стандартному обследованию, как и любые небеременные больные
Визуализационные методы исследования во время беременности	Ультразвуковое исследование (УЗИ) является безопасным методом, которому следует отдавать предпочтение при обследовании пациенток с повышенным уровнем печеночных ферментов, позволяющим заподозрить заболевание желчевыводящей системы. Во время II и III триместра беременности можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) без гадолиния. Компьютерная томография (КТ) сопряжена с риском тератогенеза и гематологических злокачественных процессов в детском возрасте, но может быть использована в условиях необходимости при минимизированном уровне облучения (2-5 рад)
Эндоскопия при беременности	Эндоскопия при беременности является безопасной, однако по возможности должна быть отложена до II триместра. Для седации во время процедуры можно использовать меperидин и пропofол
Лечение заболеваний желчевыводящей системы при беременности	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при необходимости может быть проведена у беременных с патологиями, требующими вмешательства: билиарным панкреатитом, симптоматическим холедохолитиазом, холангитом. Обязательной является минимизация времени рентгеноскопии. Симптоматический холецистит следует лечить с помощью раннего хирургического вмешательства (лапароскопической холецистэктомии)
Объемные процессы печени при беременности	Асимптоматическая гемангиома и фокальная нодулярная гиперплазия не нуждаются в рутинных визуализационных исследованиях или наблюдении во время беременности. Аденомы печени должны находиться под наблюдением с помощью УЗИ на предмет контроля их роста. Пациентки с крупными аденомами (>5 см) должны быть направлены на их резекцию до наступления беременности
Гепатит В (HBV) при беременности	Активно-пассивная иммунопрофилактика с помощью иммуноглобулина и серии вакцинаций должны быть назначены всем новорожденным, матери которых инфицированы HBV, для предупреждения перинатальной передачи вируса. Женщинам с хронической инфекцией и высокой вирусной нагрузкой (>10 ⁶ копий/мл, или 200 000 МЕ/мл) следует предложить противовирусное лечение тенофовиром или телбивудином в III триместре для уменьшения риска перинатальной передачи вируса. У матерей, инфицированных HBV, для предотвращения инфицирования плода не должно проводиться плановое кесарево сечение (КС). Женщинам с хроническим HBV следует разрешать кормление грудью
Вирусный гепатит С (HCV) при беременности	Все беременные с факторами риска HCV должны пройти скрининг на антитела к HCV (анти-HCV). Количество инвазивных процедур (амниоцентез, инвазивный мониторинг плода) у инфицированных беременных должно быть минимизировано, чтобы предотвратить вертикальную передачу HCV. У матерей, инфицированных HCV, для предотвращения инфицирования плода не должно проводиться плановое КС. Женщинам с хроническим HCV следует разрешать кормление грудью. Терапия HCV не должна использоваться у беременных ни для лечения, ни для снижения риска вертикальной передачи инфекции
Болезни печени, встречающиеся только у беременных	Рвота беременных требует поддерживающего лечения и, возможно, госпитализации. При внутрипеченочном холестазе у беременных рекомендуется раннее родоразрешение на сроке 37 нед. Для симптоматического улучшения состояния применяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10-15 мг/кг массы тела. Беременные с тяжелой преэклампсией подлежат родоразрешению после 36 нед гестации для уменьшения возможного риска развития осложнений у матери и плода. При HELLP-синдроме применяется родоразрешение, особенно после 34 нед гестации. Следует рассмотреть необходимость трансфузии тромбоцитарной массы (40 000-50 000 клеток/мкл), особенно если вероятно КС. Острый жировой гепатоз беременных требует родоразрешения, выжидательная тактика недопустима
Вирусные гепатиты А и Е; гепатит, вызванный вирусом простого герпеса	Беременные с острым гепатитом должны пройти обследование на типичные причины острого поражения печени. Беременные с подозрением на острый гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, должны начать терапию ацикловиром
Другие хронические болезни печени	Беременные с аутоиммунным гепатитом должны продолжать лечение кортикостероидами и/или азатиоприном. Беременные с первичным билиарным циррозом должны продолжать лечение УДХК. Беременные с болезнью Коновалова-Вильсона должны продолжать, по возможности уменьшив дозу, лечение пеницилламином, триентином или цинком. Беременные с подозрением на портальную гипертензию подлежат скрининговой эндоскопии для выявления варикозного расширения вен пищевода во II триместре. При наличии значительного расширения следует применить β -блокаторы и/или перевязку вен. Беременные с трансплантацией печени в анамнезе должны продолжать иммуносупрессивную терапию (кроме микофеноловой кислоты)

Продолжение на стр. 44.

T.T. Tran, J. Ahn, N.S. Reau, США

Болезни печени и беременность: клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов

Продолжение. Начало на стр. 43.

препарата (K. Jiraki, 1992; M.S. Cappell, 2011). При использовании пропофола анестезиологу следует особенно внимательно следить за дыхательной функцией. По возможности следует отложить эндоскопию до II триместра.

Объемные образования печени при беременности

Объемные образования печени редко обнаруживаются во время беременности и преимущественно являются доброкачественными. Гемангиомы, фокальная нодулярная гиперплазия и аденома печени могут быть выявлены при рутинном УЗИ. Крупные гемангиомы могут протекать асимптоматически или сопровождаться болью и дискомфортом в животе. Тактика выбора в этом случае — наблюдение и обычные вагинальные роды. Аденомы печени характеризуются высоким риском роста во время беременности вследствие гормональной стимуляции, поэтому следует регулярно проводить ультразвуковой мониторинг.

Болезни печени, характерные только для беременных

Рвота беременных (РБ) — ранний токсикоз, сопровождающийся постоянной рвотой, потерей $\geq 5\%$ веса до беременности, дегидратацией и кетозом. Встречается в 0,3-2% беременностей, возникает в начале I триместра и самостоятельно проходит около 20 нед гестации. Факторы риска возникновения РБ включают пузырный занос, трофобластическую болезнь, многоплодную беременность, РБ в анамнезе и аномалии плода: триплоидию, трисомию 21, водянку плода (Т.К. Einarson et al., 2013). У 50-60% госпитализированных женщин с РБ наблюдается умеренное повышение аминотрансфераз (J.M. Conchillo et al., 2002), однако желтуха и нарушения синтетической функции печени являются нетипичными. Лечение РБ предполагает поддерживающую терапию.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХБ) является наиболее типичным заболеванием печени у беременных, частота его составляет 0,3-5,6% (H. Reyes et al., 1978; H.N. Marschall et al., 2013; R.H. Lee et al., 2006). ВПХБ возникает во II или III триместре и сопровождается постоянным зудом (наиболее часто — ладоней и стоп), а также повышением уровня желчных кислот. Желтуха возникает у $<25\%$ пациенток с ВПХБ всегда после начала зуда. Факторы риска развития ВПХБ включают старший возраст беременных, холестаз в результате приема оральных контрацептивов в анамнезе и ВПХБ в семейном анамнезе. При ВПХБ возрастают уровни аминотрансфераз, желчь кислоты и уменьшается уровень хенодесоксихолевой кислоты. Повышенный уровень желчных кислот коррелирует с дистрессом плода, а большинство осложнений возникает при уровне желчных кислот >40 мкмоль/л (J. Garcia-Flores et al., 2015). При ВПХБ существует риск возникновения дистресса плода, преждевременных родов и внутриматочной смерти плода (J. Garcia-Flores et al., 2015; V. Geenes et al., 2014; K. Turunen et al., 2010). Среди беременных с ВПХБ поощряется родоразрешение в 37 нед, поскольку внутриматочная смерть плода наиболее часто возникает после этого срока (C. Williamson et al., 2004). Терапией первой линии является УДХК в дозе 10-15 мг/кг массы тела матери. При необходимости для стимуляции созревания легких плода можно использовать дексаметазон.

Преэклампсия и эклампсия. Тяжелое течение преэклампсии может сопровождаться гепатомегалией и поражением клеток печени, возникающим вследствие вазоконстрикции и преципитации фибрина в печени; симптомы обычно являются неспецифическими. Может иметь место значительное повышение аминотрансфераз. Для принятия

клинического решения недостаточно результатов печеночных проб, поскольку нормальный уровень ферментов печени не исключает заболевания (J.R. Kozic et al., 2001; S. Thangaratinam et al., 2011). До 34 нед гестации рекомендуется выжидательная тактика (D. Churchill et al., 2013), однако единственным эффективным методом лечения являются роды, и после 36-37 нед продолжение беременности нецелесообразно (C.M. Koopmans et al., 2009).

Синдром HELLP (гемолитическая анемия, повышение уровня ферментов печени, низкий уровень тромбоцитов) обычно проявляется между 28 и 36 нед гестации, однако в 30% случаев может выявляться на 1-й нед после родов (B.M. Sibai et al., 2004). Факторы риска включают старший возраст женщины, первую беременность и многоплодную беременность (K.E. Fitzparick et al., 2014). Типичными жалобами являются боль в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии, тошнота, рвота, слабость, головная боль, отеки и увеличение массы тела. В 80% случаев возникает гипертензия и протеинурия, в 5% — желтуха. Доля материнской смертности при синдроме HELLP составляет 1-3% (J.N. Martin et al., 2006; B.M. Sibai et al., 1993). Лабораторные показатели обычно нормализуются через 48 ч после родов (B.M. Sibai et al., 1993). Наиболее часто применяемыми препаратами для лечения HELLP-синдрома являются глюкокортикоиды (ГК), особенно при сроке беременности <34 нед, так как они ускоряют созревание легких плода. В условиях выраженной тромбоцитопении и ожидаемых инвазивных процедур рекомендовано переливание тромбоцитарной массы до $>40\,000$ клеток/мкл (T. Gernsheimer et al., 2013).

Острый жировой гепатоз беременных является редким, угрожающим жизни патологическим состоянием, которое характеризуется микровезикулярной жировой инфильтрацией печени, ведущей к печеночной недостаточности. Факторы риска включают многоплодную беременность и низкий индекс массы тела (M. Knight et al., 2008). Для улучшения прогноза для матери и плода важную роль играют ранняя диагностика, своевременное родоразрешение и поддерживающее лечение. Симптомы являются неспецифическими: тошнота, рвота, абдоминальная боль. Типичными являются резкий подъем аминотрансфераз и гипербилирубинемия. Для диагностики используются критерии Swansea (A. Goel et al., 2011).

Хронические заболевания печени

Гепатит В

Стандартная активно-пассивная иммунопрофилактика с помощью соответствующих иммуноглобулина и вакцины, проведенная у детей HBsAg-позитивных матерей сразу после рождения (в пределах 12 ч) с последующими двумя дополнительными дозами вакцины на протяжении 6-12 мес, предупреждает передачу вируса в $\sim 95\%$ случаев. Однако недавний обзор демонстрирует, что активно-пассивная иммунопрофилактика не способна предотвратить передачу вируса у 8-30% детей, рожденных у матерей с высоким уровнем виремии (C.Q. Pan et al., 2012). Кроме этого, возможные причины неудачи иммунопрофилактики включают внутриматочную инфекцию и мутации поверхностного белка вируса

гепатита В (C.E. Stevens et al., 1975; S.L. Ngui et al., 1997). Существуют некоторые разногласия относительно способа родоразрешения при HBV. Некоторые авторы поддерживают плановое КС как метод уменьшения передачи вируса от матери к ребенку. Например, в метаанализе S.D. Lee и соавт. (1988) отмечено снижение абсолютного риска передачи при КС на 17,5% по сравнению с вагинальными родами. В исследовании Y. Hu и соавт. (2013; n=1409, всем детям была проведена соответствующая иммунопрофилактика при рождении) уровень передачи вируса от матери к ребенку составил 1,4% при плановом КС, 3,4% — при вагинальных родах и 4,2% — при экстренном КС ($p<0,05$). В этом же исследовании было выявлено, что у матерей с низким уровнем ДНК HBV ($<1\,000\,000$ копий/мл, или 2×10^5 МЕ/мл) способ родоразрешения не влиял на процент передачи вируса. Однако этих результатов недостаточно, чтобы предоставить окончательные рекомендации.

Существуют доказательства в пользу безопасности и эффективности начала противовирусной терапии на поздних сроках беременности для снижения риска передачи инфекции у женщин с наивысшим риском неудачи иммунопрофилактики. В проспективном исследовании G.R. Nan и соавт. (2011) оценивался риск передачи вируса у женщин, принимавших 600 мг телбивудина 1 р/сут, и контрольной группы, где не применялась противовирусная терапия. Процент передачи вируса равнялся нулю в группе телбивудина и составил 8% в группе без противовирусной терапии. Подобные результаты — 0% в группе телбивудина и 8,6% в контрольной группе на фоне отсутствия существенного различия в частоте побочных эффектов — были обнаружены C.Q. Pan и соавт. (2012).

Хотя некоторые авторы отмечают благоприятный профиль безопасности противовирусной терапии даже в I и II триместрах беременности, подобную терапию исключительно для уменьшения риска передачи вируса следует начинать в III триместре, таким образом минимизируя риск для плода. У женщин, планирующих грудное вскармливание (ГВ), противовирусную терапию, назначенную для снижения риска передачи вируса, следует немедленно прекратить после родов. Исключением являются случаи, когда продолжение лечения показано для улучшения состояния матери. Прекращение лечения в любой момент во время или после беременности требует внимательного наблюдения в связи с возможностью возникновения вспышек HBV при отмене противовирусной терапии.

Передача вируса гепатита В при ГВ у детей, получивших соответствующую иммунопрофилактику, маловероятна.

Гепатит С

HCV несет минимальный риск для матери и ребенка, однако у беременных с этой разновидностью гепатита существует большая вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек и гестационного диабета (S.A. Pergam et al., 2008; K.L. Reddick et al., 2011). В отличие от гепатита В послеродовые вспышки этого заболевания не описаны.

Скрининг на HCV не является частью рутинного перинатального обследования в связи с сочетанием низкого уровня перинатальной передачи вируса

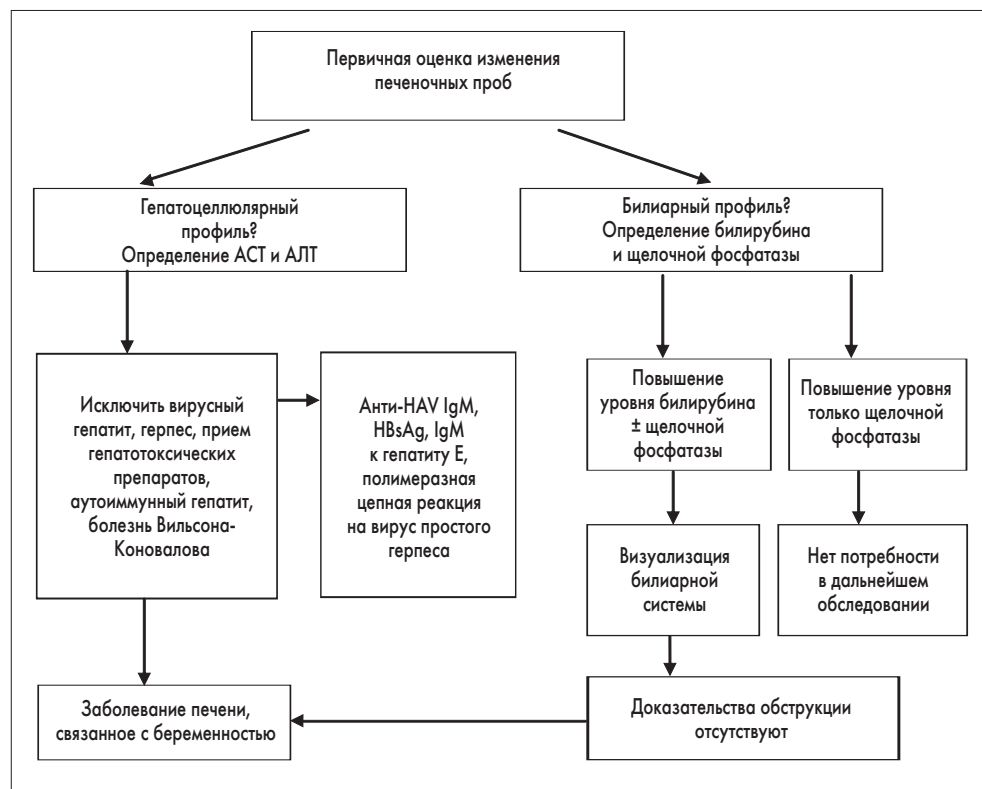


Рис. Алгоритм первичной оценки изменений печеночных проб у беременных

(3-10%) и низкой заболеваемости HCV среди беременных. Этот контингент больных должен подвергаться скринингу в соответствии с теми же рекомендациями, что и общая популяция (V.A. Moyer, 2013). Риск вертикальной передачи вируса наибольший у беременных, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека, для его уменьшения следует избегать инвазивных процедур (E.B. Cottrell et al., 2013). Хотя длительный безводный период может увеличивать риск передачи HCV, вагинальные роды сами по себе не увеличивают риск вертикальной передачи HCV по сравнению с КС (E.B. Cottrell et al., 2013; P.G. McIntyre et al., 2006).

Доказательств ассоциации ГВ с вертикальной передачей вируса не существует (E.B. Cottrell et al., 2013), тем не менее следует избегать ГВ в условиях повышенного риска, например при наличии трещин сосков или других повреждений кожи.

HCV редко требует неотложного лечения, что делает приемлемым откладывание принятия решения относительно противовирусной терапии до послеродового периода. Кроме того, применяемые при лечении HCV интерферон и рибавирин строго противопоказаны во время беременности.

Аутоиммунный гепатит (АИГ)

АИГ ассоциируется с возрастанием риска преждевременных родов и мертворождения, особенно при неадекватном контроле активности процесса (R.H. Westbrook et al., 2012). Лечение АИГ основывается на иммуносупрессии с помощью ГК и/или азатиоприна. М.Р. Manns и соавт. (2010) рекомендуют применять у беременных монотерапию преднизолоном. Монотерапия ГК традиционно используется для лечения вспышек АИГ во время беременности, поскольку азатиоприн является препаратом категории D, что ограничивает его применение (М.М. Lamers et al., 2010). Следует отметить, что тератогенность азатиоприна была установлена в результате проведения исследований на животных, при которых применялись сверхфармакологические дозы и нетипичные способы введения (интраперитонеальный, подкожный). В данное время появляются сообщения о безопасности применения азатиоприна для лечения АИГ при беременности (A. Hviid et al., 2011; R.H. Westbrook et al., 2012; C. Efe et al., 2011). По результатам исследования этого препарата при других аутоиммунных заболеваниях отмечено некоторое количество сообщений о преждевременных родах, но не выявлено увеличения риска развития врожденных аномалий или спонтанных аборт (B.J. Cleary et al., 2009; M. Ostensen et al., 2013; M.J. Casanova et al., 2013; J.R. Hutson et al., 2013).

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

Поскольку ПБЦ в основном проявляется позже обычного детородного возраста и в прошлом женщин с ПБЦ предостерегали от сохранения беременности, количество соответствующих исследований крайне ограничено. Однако недавние научные работы дают хороший прогноз для матери и плода (P.J. Trivedi et al., 2014). Для ПБЦ характерны вспышки болезни после родов (S.K. Goh et al., 2001). В лечении преимущественно применяется УДХК, хотя она является препаратом категории В (K.D. Lindor et al., 2009).

Цирроз печени (ЦП) и портальная гипертензия (ПГ)

Беременность у женщин с ЦП ассоциируется с увеличением частоты преждевременных родов, спонтанных аборт, а также смертности матери и плода (A.A. Shaheen et al., 2009; S.M. Rasheed et al., 2013). Кровотечение из варикозно расширенных вен (КВРВ) является наиболее частым и угрожающим осложнением ПГ во время беременности; риск развития подобных состояний увеличивается в II триместре и во время родов вследствие увеличения внутрисосудистого объема крови, сдавливания сосудов маткой и повторения приемов Вальсальвы (S.M. Rasheed et al., 2013). До 30% беременных с ЦП страдают варикозным расширением вен пищевода во время беременности (M.A. Russell et al., 1998; A. Rajor et al., 1990). Каждый эпизод КВРВ ведет к уровню материнской смертности 20-50% и даже большему риску потери плода (B.S. Sandhu et al., 2003). КВРВ во время беременности лечится подобно КВРВ у небеременных, учитывая острый и угрожающий жизни характер патологического состояния. Лечение фокусируется на эндоскопическом гемостазе и поддерживающем лечении для матери и плода (K. Chaudhuri et al., 2012). Октреотид является препаратом категории В и представляется безопасным методом лечения острых КВРВ в сочетании с антибиотиками. Терапия спасения с помощью трансвенозного внутривенного системного шунтирования и трансплантации печени также описана, но в рутинной практике не используется (F. Lodato et al., 2008; J. Fair et al., 1990).

Учитывая риск возникновения КВРВ у беременных, высокий уровень смертности, ассоциированный с этим осложнением, и возможность вмешательства при своевременной диагностике, при скрининговой эндоскопии польза преобладает над сопряженным риском. Оптимальный период для этого – II триместр. Основными методами лечения варикозного расширения вен пищевода является их перевязка и применение β-блокаторов (преимущественно пропранолола), хотя касательно эффективности и безопасности этих препаратов при беременности существует мало информации (G. Ghidirim et al., 2008; G.G. Zeeman et al., 1999; P. Starkel et al., 1998).

Традиционно у таких пациенток применяются вагинальные роды с укорочением второго периода родов. При необходимости следует рассматривать возможность наложения щипцов или вакуум-экстракции (J.A. Heriot et al., 1996). Существует мнение, что оптимальной тактикой при повышенном риске возникновения КВРВ является КС, применяемое при дистрессе плода, однако оно сопряжено с увеличенным риском развития геморрагических осложнений. На данный момент не существует исследования, сравнивающего преимущества вагинальных родов и КС при ПГ.

Таким образом, клиническая оценка состояния беременных с отклонениями печеночных проб от нормы базируется на тщательном определении фонового заболевания печени или болезни печени, связанной с беременностью. Рассудительное и своевременное лечение, основанное на доказательной базе, обычно приводит к хорошему результату для матери и плода.

ACG Clinical Guideline:
Liver Disease and Pregnancy.
Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. / Am J Gastroenterol
advance online publication, 2 February 2016.

Перевела с англ. Лариса Стрильчук



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріплення»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI 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



Препараты компании КРКА пользуются доверием
врачей более чем в 70 странах мира⁽¹⁾

ЦЕНА СНИЖЕНА*



НОЛЬПАЗА®



Нольпаза® – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке⁽²⁾.

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02ВC02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. **Редко и очень редко:** тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

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

Регистрационные свидетельства: Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 17.04.2008 до 17.04.2013, 40 мг № UA/7955/01/02 от 17.04.2008 до 17.04.2013; Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 19.10.2012 до 19.10.2017

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

2. Инструкция по применению препарата.

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

За подробной информацией обращайтесь:

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

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



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

А.Н. Агибалов, многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье;
О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Клиническое применение ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (случаи из практики)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Ежегодный прирост заболеваемости (примерно на 5%) отмечается не только в развитых странах Европы и Северной Америки (особенно в США), где за последние 10 лет наблюдается не менее чем 3-кратное увеличение частоты этой патологии, но и в странах Юго-Восточной Азии, в частности в Японии, Сингапуре и Китае.

Отмеченную тенденцию роста заболеваемости объясняют увеличением продолжительности жизни, пандемией ожирения, коморбидными состояниями, способствующими возникновению ГЭРБ (диабет, хронический панкреатит, неврологические расстройства), широким применением препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка. Одним из важнейших факторов, способствующих развитию ГЭРБ, в настоящее время признано ожирение. Так, при избыточной массе тела (ИМТ=25-30) относительный риск развития заболевания повышается в 1,7 раза, а при ожирении (ИМТ >30) — в 2 раза. Наряду с медико-социальной ГЭРБ представляет собой и существенную экономическую проблему. Потребители ингибиторов протонной помпы (ИПП), являющихся базисными в лечении ГЭРБ, сегодня составляют приблизительно 5% населения развитых стран, а годовой объем продаж ИПП превышает 10 млрд долларов США.

Не решены проблемы своевременной диагностики и лечения ГЭРБ, в связи с чем в последние годы регулярно разрабатываются и обновляются различные международные соглашения по этому вопросу.

Вышеуказанные факты послужили основанием для закрепления за ГЭРБ названия «болезнь XXI века».

В 2012 г. вышел в свет новый консенсус по диагностике и ведению больных ГЭРБ, разработанный Американским колледжем гастроэнтерологии (АКГ) с учетом данных доказательной медицины, который в настоящее время является основным документом, регламентирующим ведение больных с ГЭРБ.

В этом консенсусе еще раз подчеркнуто, что на сегодняшний день наиболее эффективным симптоматическим методом лечения ГЭРБ признано подавление выработки или связывание кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых наиболее эффективными являются ИПП.

Отдельные разделы консенсуса посвящены вопросам диагностики и лечения больных с атипичными (внепищеводными) проявлениями и рефрактерной формой ГЭРБ (РФГЭРБ).

Внепищеводные проявления ГЭРБ отмечаются у 30% пациентов и делятся на легочные (кашель, одышка), желудочные (быстрое насыщение, вздутие живота, тошнота, рвота), оториноларингологические (осиплость голоса, слюнотечение), кардиальные.

Синдром рефлюксной загрудинной боли относится к пищеводным симптомам и требует дифференциальной диагностики с кардиальной патологией. Согласно рекомендациям АКГ, пациентов с некардиальной болью в груди, предположительно связанной с ГЭРБ, необходимо предварительно обследовать для исключения кардиальных причин боли.

Однако установление причины периодической боли в груди является сложной клинической задачей. Механизмы возникновения боли при заболеваниях пищевода связаны с нарушением моторики, пептической агрессией желудочного и дуоденального содержимого, растяжением стенок и поражением слизистой оболочки пищевода, нарушением трансэзофагеального пассажа при ахалазии кардии и стенозах пищевода различного генеза, аэрофагией.

Приоритетной задачей врача при загрудинной боли является правильная оценка состояния пациента, исключение заболеваний, требующих неотложных мер: инфаркта миокарда, аневризмы аорты, тромбоэмболии легочной артерии, спонтанного пневмоторакса, ущемления диафрагмальной грыжи, перфорации пищевода. Отсутствие признаков угрозы жизни больного при ретрокардиальной боли не исключает необходимости выяснения ее источника. Наиболее значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике пищеводной боли со стенокардией. В 10-15% случаев ГЭРБ единственное проявление болезни — боль в грудной клетке, которую по клиническим

характеристикам практически невозможно отличить от коронарной. По данным суточного pH-мониторинга прослеживается четкая корреляция между эпизодами загрудинной боли и эпизодами снижения pH ниже 4. Дифференциальный диагноз основывается на факторах, вызывающих и облегчающих боль, и сопутствующих симптомах (таблица). Значительное сходство по характеру, локализации, иррадиации объясняется общностью иннервации сердца и пищевода.

Коронарография, проведенная при загрудинной боли у пациентов с подозрением на кардиальную патологию, в 30% случаев не выявляет изменений в коронарных артериях и часто обусловлена именно ГЭРБ. С другой стороны, у пожилых больных нередко встречается сочетание ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС). Следует подчеркнуть, что даже после того как сердечная патология как причина повторяющейся ретрокардиальной боли была отвергнута, многие пациенты продолжают считать себя кардиологическими больными.

Значительную часть атипичной клинической симптоматики ГЭРБ занимают проявления со стороны ЛОР-органов («рефлюкс-ларингит», фарингит, отит). Фарингеальная симптоматика может проявляться глоточной парестезией, чувством жжения в гортани, затруднением глотания слюны, которые появляются после приема пищи. Манифестация признаков поражения глотки и гортани («комка в гортани», персистирующий непродуктивный кашель, утренняя осиплость, дисфония) связаны с достижением рефлюктом проксимального отдела пищевода, особенно в ночное время, когда снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера.

При бронхолегочных заболеваниях патологический пищеводный рефлюкс выявляется в 50-65% случаев. ГЭРБ может выступать как индуктор, так и триггером таких заболеваний, как бронхиальная астма (БА), хронический бронхит, пневмония, ателектаз, фиброз легкого и пароксизмальное ночное апноэ. Существуют два различных механизма для ГЭРБ-индуцированных заболеваний: аспирация желудочного содержимого в легкие, что приводит к развитию экссудативного воспаления слизистой оболочки бронхов, и активация пищеводно-легочного рефлюкса, индуцированного вагусом, которая вызывает бронхоконстрикцию.

Особенностью рефлюкс-индуцированной БА становится преобладание легочных симптомов над клиническими признаками патологии пищевода. В ряде случаев пациенты указывают на то, что активизация патологических изменений желудочно-кишечного тракта предшествует обострению БА. Нередко обильный поздний ужин может спровоцировать диспепсические расстройства, а затем и развитие приступа удушья.

Описаны разнообразные нарушения состояния зубов (эрозия эмали, кариес), у пациентов с гингивитом в 83% случаев при pH-мониторинге диагностируется ГЭРБ.

В качестве примера атипичного течения ГЭРБ приводим следующий клинический случай. Пациентка Д. 1958 г. р. лечилась стационарно в терапевтическом отделении 1-й городской клинической больницы им. Князя Льва г. Львова с 03.03.2016 по 18.03.2016. При поступлении в стационар больная жаловалась на длительный малопродуктивный кашель и осиплость голоса, особенно утром, сердцебиение, перебои в работе сердца, ноющие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и под лопатку, плохой сон с частыми пробуждениями, общую астенизацию. Из анамнеза известно, что в течение последних 2 лет она стоит на диспансерном учете по поводу БА и ИБС. Долгое время принимала препараты молсидомина, триметазидина дигидрохлорида, амиодарона, эпизодически, при приступообразном кашле, использовала препарат титотропия бромида. Однако больная отмечала, что лечение не носило систематизированного характера и «мало помогало» в устранении вышеуказанных симптомов. По рекомендации семейного



А.Н. Агибалов



О.А. Бондаренко

врача она обратилась за консультацией на кафедру терапии № 1 и медицинской диагностики ФПДО ЛНМУ им. Д. Галицкого. При осмотре предъявляла вышеперечисленные жалобы с акцентом на ощущение частых перебоев в работе сердца, особенно в ночное время.

По данным объективного исследования: общее состояние пациентки относительно удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. Масса тела — 87 кг, рост — 165 см, ИМТ — 31,96. Со стороны бронхолегочной системы и органов брюшной полости патологии не выявлено. Границы сердца соответствуют возрастной норме, тоны приглушены, выслушиваются единичные экстрасистолы, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 в 1 мин, артериальное давление — 130/80 мм рт. ст. Для дообследования и уточнения диагноза пациентка направлена на стационарное лечение в клинику.

Результаты лабораторно-инструментального обследования больной: общий анализ крови и мочи в пределах нормы; уровень гликемии — 5,9 ммоль/л; биохимический анализ крови без существенных отклонений, липидограмма — дислипидемия тип IIb по Фредриксону; эхокардиограмма: размеры камер сердца и толщина стенок левого желудочка в пределах нормы, аорта уплотнена, структура клапанов в пределах возрастных изменений, сократимость миокарда удовлетворительная, фракция выброса — 67%; электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, неправильный, единичные предсердные экстрасистолы, электрическая ось не отклонена; рентгеноскопия органов грудной клетки — вариант возрастной нормы; исследование функции внешнего дыхания — без нарушений вентилиционной функции легких.

Дополнительные обследования: ультразвуковая диагностика органов брюшной полости — признаки жирового гепатоза. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: зияние нижнего пищеводного сфинктера, выраженный пролапс слизистой оболочки желудка в просвет пищевода при рвотных движениях.

Провести больной суточную pH-метрию не удалось вследствие посттравматического искривления носовой перегородки и носовых ходов. Для верификации диагноза использовали ИПП-тест с пантопрозолом (Нольпаза®, KRKA) в суточной дозе 40 мг однократно утром за 30 мин до еды в течение 14 дней. На фоне проводимого лечения исчезли ночные перебои в работе сердца и кашель, на повторной ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 85 в 1 мин при отсутствии экстрасистол. В клинической картине сохранялась утренняя осиплость голоса и покашливание, которые исчезли ближе к обеду, но больная отмечала значительное облегчение симптоматики и улучшение своего состояния.

Учитывая анамнез, клинико-биохимические и инструментальные методы обследования, больной был выставлен следующий клинический диагноз: неэрозивная ГЭРБ в стадии обострения, атипичный вариант течения с внепищеводными проявлениями — легочными, отоларингологическими и псевдокоронарными симптомами. Ожирение I ст.

Пациентке было предложено соблюдать стандартные рекомендации по рациональному питанию и модификации образа жизни, а также продолжить прием пантопрозола 40 мг (Нольпаза®, KRKA) по прежней схеме еще в течение следующих 6 недель.

Обсуждение клинического наблюдения. У значительного числа лиц, прежде всего старшего возраста, следует проводить дифференциальную диагностику ИБС, хронической обструктивной болезни легких, БА с ГЭРБ, особенно в случае низкой эффективности стандартизированного лечения. В случае рефлюкса содержимого желудка в пищевод возможно развитие

Продолжение на стр. 48.

Таблица. Дифференциальная диагностика болевого синдрома при ИБС, стенокардии и ГЭРБ		
Характеристика болевого синдрома	ИБС, стенокардия	ГЭРБ
Локализация и иррадиация боли	За грудиной, в перикардиальной области, иррадиация в шею, нижнюю челюсть, левую руку	За грудиной, в перикардиальной области, иррадиация в шею, нижнюю челюсть, левую руку
Характер боли	Сжимающая, жгучая, ощущение тяжести	Жгучая, может быть сжимающей, распирающей
Длительность	От 1-3 до 20 мин	Разной длительности: от нескольких минут до часов
Провоцирующие факторы	Физическое и эмоциональное напряжение, холод, переизбыток	Переизбыток, кислая, острая еда, холодные напитки, горизонтальное положение тела, иногда физическое напряжение, стрессовые ситуации
Метод устранения	Покой, нитроглицерин	Смена положения тела, антациды, иногда нитроглицерин
Сопутствующие симптомы	Страх, тревога, иногда одышка, тошнота	Иногда отрыжка, дисфагия

А.Н. Агібалов, многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье;
О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Клиническое применение ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (случай из практики)

Продолжение. Начало на стр. 47.

рефлекторной стенокардии или аритмии. При этом боль за грудиной имеет двойную природу: псевдокоронарную и действительно коронарогенную. Это можно объяснить общей иннервацией пищевода и сердца. Для пищевода боли наибольшее значение имеют характер пищи, ее количество, положение тела. Боль провоцируют горизонтальное положение тела и наклоны вперед, интенсивная физическая нагрузка сразу после приема пищи. Для подтверждения наличия у пациента и ГЭРБ, и ИБС рекомендуется проводить комбинированное мониторирование рН и ЭКГ. Усиление боли при физической нагрузке и ее совпадение с эпизодами рефлюкса свидетельствуют о сочетанной патологии. При невозможности проведения у больного суточного рН-мониторинга и в качестве альтернативы другим дополнительным методам верификации диагноза ГЭРБ следует шире использовать ИПП-тест, для выполнения которого мы рекомендуем назначать именно пантопрозол (Нольпаза®, KRKA).

В последние годы происходит нарастание частоты рефрактерных к лечению ИПП форм ГЭРБ. РФГЭРБ характеризуются значительным снижением качества жизни больного, высокой частотой возникновения пищевода Барретта, служащего фоном для развития рака пищевода.

Так, по данным S. Ahlawat и соавт., у 10-42% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИПП. Другие исследования свидетельствуют о том, что у 5-17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИПП является недостаточно эффективной, что предполагает констатирование в данной группе больных «рефрактерности». Как правило, под РФГЭРБ понимают заболевание, при лечении которого ИПП в двойной дозе или их комбинации с блокаторами H2-рецепторов гистамина не удается достичь купирования клинических симптомов. Ряд авторов к рефрактерным проявлениям ГЭРБ относят случаи, когда желудочный рН <4 составляет более 50% времени регистрации на фоне приема ИПП.

Одними из основных механизмов развития РФГЭРБ считают наличие билиарного рефлюкса или сочетание желчного и кислотного рефлюксов. Рост числа случаев резистентности к антикислотной терапии связывают с неадекватным подбором ингибиторов секреции кислоты и увеличением числа тучных больных. К причинам, приводящим к РФГЭРБ, относят: гастропарез, ахалазию кардии, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточный контроль за рН в пищеводе по ночам («ночные рефлюксы»), наличие у больного генотипа *CYP2C19*, характерного для быстрых метаболизаторов, которые демонстрируют более слабые эффекты ИПП на кислотность и заживление эзофагитов, особенно если больной получает омепразол или лансопризол, доминирование желчного рефлюкса, особенно у лиц с *CYP2C19*. Некоторые авторы к рефрактерным случаям рефлюкс-эзофагита относят наличие у больного короткого пищевода, отсутствие хеликобактерного гастрита, стриктуры пищевода, прием некоторых лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, препаратов железа, доксициклина, аскорбиновой кислоты и т.д.), кожные заболевания (красный кожный лишай, вульгарная пузырчатка, буллезный эпидермолиз, пемфигоид), синдром Золлингера-Эллисона.

В новом консенсусе АКГ в качестве первичного курса лечения рекомендуется 8-недельный курс применения ИПП, при этом предлагается применять эмпирический подход: сначала назначать стандартную дозу ИПП утром за 30-60 мин до завтрака, а при недостаточном клиническом ответе менять время приема либо увеличивать дозу ИПП в 2 раза.

Первым шагом по ведению больных с РФГЭРБ должна быть оптимизация ИПП-терапии. Всем больным с РФГЭРБ обязательно должна быть проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)

для исключения других причин изжоги и диспептических симптомов. Порядок действий в случае развития РФГЭРБ, рекомендованный консенсусом, отражен в алгоритме (рис. 1).

Однако, с точки зрения врача общей практики, эти рекомендации носят умозрительный характер, так как не только импедансометрия, но и рН-мониторинг в нашей стране большинству лечебных учреждений недоступны.

Следует отметить, что эти рекомендации также не учитывают степени тяжести рефлюкс-эзофагита. Очевидно, они больше подходят больным ГЭРБ, у которых изначально проводится эмпирическая терапия ИПП без первичной диагностической ЭГДС либо диагностированы неэрозивная ГЭРБ или рефлюкс-эзофагит степени А.

Если при ЭГДС диагностируются рефлюкс-эзофагиты степени В-Д, целесообразно использовать другой подход, применяющийся сейчас в Украине и других европейских странах, а именно дозирование ИПП в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита. В частности, при рефлюкс-эзофагитах степени В-Д рекомендуется сразу назначать двойные дозы ИПП курсом 1-2 мес, а затем придерживаться стратегии step-down, т.е. при хорошем ответе на ИПП пытаться переходить на стандартные дозы и затем выбирать один из видов поддерживающей противорецидивной терапии – интермиттирующую, постоянную или терапию «по требованию».

В качестве примера индивидуального подхода к лечению ГЭРБ приводим следующий клинический случай. Пациентка К. 1981 г. р., жительница сельской местности, обратилась в многопрофильную больницу «ВитаЦентр» (г. Запорожье) с жалобами на ежедневную интенсивную изжогу, сохраняющуюся на протяжении большей части дня, часто возникающую и в ночное время, ретростеральную боль при приеме как твердой, так и жидкой пищи, снижение массы тела в течение 2 мес на 10 кг (больная из-за боли при глотании пищи ограничила ее прием). Из анамнеза установлено, что впервые изжога появилась около 15 лет назад во время беременности. Интенсивность изжоги значительно усилилась 5 лет назад во время второй беременности (в третьем ее триместре). В последующем при рецидивах изжоги периодически принимала ИПП или антациды по рекомендации врача или самостоятельно. Последние 2 мес на фоне приема НПВП по поводу суставного болевого синдрома появилась ежедневная интенсивная изжога, затем боль в пищеводе при проглатывании пищи. Обратилась в районную больницу по месту жительства, в течение 2 недель принимала назначенную схему лечения, включающую ИПП I поколения в стандартной дозе (20 мг омепразола 1 р/сут), антацид и прокинетику без клинического эффекта, затем доза ИПП была удвоена. Однако больную продолжали беспокоить выраженная изжога и боль в пищеводе; в общем анализе крови

отмечено снижение Hb до 90 г/л. Женщина обратилась за консультацией в клинику «ВитаЦентр».

При объективном осмотре отмечена умеренная бледность кожных покровов и слизистых оболочек, осиплость голоса, болезненность при пальпации живота в собственно эпигастриальной области. В остальном по органам и системам патологии не выявлено. В общеклиническом анализе крови зафиксирована умеренно выраженная анемия (эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$, Hb – 90 г/л), в биохимических исследованиях крови отклонений от нормы не обнаружено. Больной было выполнено эндоскопическое исследование, выявившее повреждение слизистой оболочки пищевода, занимающее почти всю его окружность (степень Д эзофагита согласно Лос-Анджелесской классификации), зияние нижнего пищеводного сфинктера, пролапс слизистой оболочки желудка в просвет пищевода при ретракции эндоскопа, в желудке и двенадцатиперстной кишке визуализировались признаки эритематозной гастродуоденопатии. Заключение: рефлюкс-эзофагит степени Д, косвенные признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эритематозная гастродуоденопатия (рис. 2).

Больной также проведено рентгенконтрастное (с барием) исследование пищевода и желудка. Заключение: скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы II степени, нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера.

Анализ клинических симптомов и данных эндоскопии позволил предположить, что «рефрактерность» течения ГЭРБ у пациентки обусловлена развитием тяжелого эзофагита (степени Д) вследствие ночных «кислотных прорывов» и дополнительного повреждения пищевода, вызванного приемом НПВП. Ранее проводимая схема лечения была модифицирована в соответствии со следующими правилами: 1) подавление секреции кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше»; 2) переход на другой ИПП с иным вариантом метаболизма. В данном случае вместо ИПП I поколения был назначен ИПП II поколения в виде препарата Нольпаза® в тройной суточной дозе, разделенной на два приема (80 мг утром за 30 мин до еды и 40 мг вечером) в течение 4 недель. Для коррекции анемии был назначен препарат железа (II) сульфата – Тардиферон. По истечении 4-недельного срока приема препарата Нольпаза® отмечена значительная положительная клиническая динамика: полностью купирован болевой синдром, значительно снизились интенсивность и кратность изжоги, больная прибавила в массу тела 3 кг.

В течение последующих 4 недель пациентка принимала удвоенную дозу препарата Нольпаза® (80 мг в сутки, разделенные на два приема). При контрольном эндоскопическом осмотре через 8 недель отмечена значительная положительная эндоскопическая динамика: в области желудочно-пищеводного перехода единичная эрозия, что соответствует степени А рефлюкс-эзофагита (рис. 3). Эпизоды изжоги возникают реже двух раз в неделю, больная поправилась еще на 2 кг (общая прибавка массы тела за 2 мес составила 5 кг). В общем анализе крови отмечена нормализация показателей: эритроциты – $3,6 \times 10^{12}$, Hb – 120 г/л. Больная также указывает на значительное субъективное улучшение самочувствия – полное восстановление работоспособности.

Пациентке рекомендовано продолжить прием препарата Нольпаза® в стандартной дозе (40 мг в сутки) еще в течение 4 недель с последующим переходом на поддерживающую схему (20 мг/сут) до полугода с эндоскопическим контролем в конце этого периода.

Приведенный нами пример позволяет рекомендовать в индивидуальном порядке при рефлюкс-эзофагитах степени С и D прием удвоенной дозы ИПП. Возможна и утроенная доза препарата с целью преодоления «рефрактерности». И в этом случае предпочтение следует отдавать пантопрозолу (Нольпаза®, KRKA) как одному из наиболее безопасных ИПП, обладающему еще целым рядом преимуществ:

- наиболее селективный из всех ИПП – ингибирует протонные помпы при рН=3,0, активизируется при внутриклеточном рН=1,0-2,0;
- минимальные побочные эффекты – в 0,12-0,14% случаев. Это означает, что лечение препаратом Нольпаза® отлично переносится пациентами и характеризуется высоким профилем безопасности;
- восстановление кислотной продукции через 46 ч после отмены препарата, т.е. самая высокая продолжительность действия по сравнению с другими ИПП;
- относится к категории В риска применения лекарств во время беременности благодаря наименьшей потенциальной фетотоксичности;
- цена соответствует качеству, что положительно сказывается на приверженности пациента к лечению препаратом и обуславливает его высокий терапевтический эффект;
- метаболизм происходит без участия основных изоферментов цитохрома Р450, поэтому не влияет на метаболизм других медикаментов – риск передозировки или уменьшения эффективности других препаратов сведен к минимуму. Не требует титрации дозы (ее повышения) при ожирении за счет большей биодоступности и «ненагруженности» цитохрома Р450 в условиях неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы;
- прием пантопрозола (Нольпаза®, KRKA) не ассоциируется с риском повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих препараты ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогреля;
- не требуется коррекция дозы у пациентов пожилого возраста и у больных с выраженной почечной недостаточностью или циррозом печени;
- быстрее, чем другие ИПП, снимает дневные и ночные симптомы, явления бронхоспазма, вызванные ГЭРБ, и предупреждает развитие рецидива рефлюкс-эзофагита при длительной поддерживающей терапии в течение 12-24 мес.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 1. Алгоритм ведения больных с РФГЭРБ



Рис. 2. Эндоскопический осмотр пищевода больной К. до начала лечения препаратом Нольпаза® 40 мг (степень Д эзофагита по Лос-Анджелесской классификации)



Рис. 3. Эндоскопический осмотр пищевода больной К. после 8 недель лечения препаратом Нольпаза® 40 мг (степень А эзофагита по Лос-Анджелесской классификации)

Новое в ведении пищевода Барретта

После первого описания в 1959 г. пищевода Барретта (ПБ) определение этого заболевания несколько раз пересматривалось. В настоящее время под ПБ понимают состояние, при котором предрасполагающий к развитию рака метапластический столбчатый эпителий любой протяженности замещает плоский эпителий, в норме выстилающий пищевод. Поскольку риск развития злокачественного новообразования достоверно повышает только кишечная метаплазия (с бокаловидными клетками), ее наличие необходимо для установления диагноза. Тем не менее некоторые научные сообщества полагают, что наличие кардиальной слизистой оболочки (с муцинпродуцирующими столбчатыми клетками без бокаловидных клеток) также позволяет диагностировать ПБ. Однако злокачественный потенциал при наличии этого типа эпителия в пищеводе остается неясным, поэтому в подобных случаях использовать термин «пищевод Барретта» в целом не рекомендуется.

Эпидемиология и клинические вопросы

В общей взрослой популяции распространенность ПБ составляет 2-7%, заболеваемость варьирует от 23,1 до 32,7% на 100 тыс. Пищевод Барретта выявляется у 4% пациентов, подвергшихся эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и у 9% мужчин старше 50 лет.

К факторам риска развития ПБ относят наличие тяжелого и длительно существующего гастроэзофагеального рефлюкса (при котором значимую роль играет воздействие желчи и панкреатического сока), старший возраст, мужской пол, европеоидная раса, ожирение и потребление табака. Защитные факторы, снижающие риск развития ПБ, включают применение нестероидных противовоспалительных препаратов, *Helicobacter pylori*, высокое потребление фруктов и овощей.

Несмотря на отсутствие каких-либо клинических проявлений, ПБ является важнейшим известным фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АП). В странах Запада за последние 40 лет заболеваемость раком этой локализации увеличилась в 4 раза, и АП занял первое место по росту смертности от злокачественных новообразований. У пациентов с ПБ риск их развития составляет примерно 0,5% в год, что на 40-50% выше по сравнению с общей популяцией.

Каскад злокачественной дегенерации предположительно начинается с диспластической кишечной метаплазии, затем развиваются дисплазия низкой степени (ДНС), дисплазия высокой степени (ДВС) и в итоге — АП. Риск прогрессирования ДНС до ДВС или АП составляет 0,5-13,4% в год, риск прогрессирования ДВС в АП — 6-19% в год.

Скрининг

Высококачественные доказательства, на основе которых можно было бы разработать рекомендации по скринингу, на сегодня отсутствуют. Тем не менее скрининг ПБ может быть целесообразным у пациентов с хроническими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), имеющих по крайней мере 1 дополнительный фактор риска развития АП. Такими факторами являются возраст ≥ 50 лет, мужской пол, европеоидная раса, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, абдоминальное ожирение и потребление табака.

Эндоскопический диагноз

Гастроэзофагеальное соединение (ГЭС) не имеет четкого анатомического определения; ГЭС принято считать проксимальную границу складок желудка при его частичной инсуффляции. Плоскоклеточный эпителий пищевода имеет бледно-розовую окраску, в отличие от красного столбчатого эпителия слизистой желудка. Критериями диагноза ПБ является распространение столбчатого эпителия выше ГЭС и наличие столбчатой метаплазии, подтвержденной по данным биопсии пищевода.

В зависимости от протяженности метапластического эпителия ПБ разделяется на коротко- (<3 см) и длинносегментный

(≥ 3 см). Тем не менее клиническая значимость этого разделения не установлена, поскольку отсутствуют четкие доказательства связи протяженности метапластического сегмента и риска возникновения рака. Более современной является Пражская классификация, при которой эндоскопически оценивается протяженность метаплазии по окружности пищевода (С) и ее максимальная протяженность (М). Эндоскопическое исследование не позволяет дифференцировать кишечную метаплазию от желудочной или распознавать дисплазию, поэтому для постановки диагноза в любом случае необходимо исследование биоптата.

Наблюдение

Несмотря на отсутствие соответствующих рандомизированных контролируемых исследований, пациентов с ПБ целесообразно наблюдать, поскольку в опубликованных исследованиях активное наблюдение коррелировало с более ранней диагностикой рака и лучшей выживаемостью. С другой стороны, эффективность периодических обследований ограничивается относительно низкой частотой рака у пациентов с ПБ, а также сложностями в интерпретации наличия дисплазии (вследствие случайного забора образцов, вероятности ложноотрицательных результатов при гистологическом исследовании биоптатов и высокой вариабельности при интерпретации дисплазии). Большинство клинических руководств все же рекомендуют эндоскопическое наблюдение пациентов с ПБ с целью ранней диагностики ДНС и ее прогрессирования в ДВС или раннюю стадию рака (при этом метастазы в лимфоузлах присутствуют в 0-2% случаев). Однако чтобы установить, действительно ли эта стратегия снижает риск развития или смертность от рака, необходимы соответствующие долгосрочные исследования.

Для оптимальной оценки ПБ настоятельно рекомендуется использовать эндоскопические аппараты с высокой разрешающей способностью. Четырехквadrантная биопсия должна осуществляться с шагом 2 см или даже 1 см (при известной или предполагаемой дисплазии). Дополнительно следует проводить биопсию всех подозрительных очагов.

Более сложные методы визуализации, такие как хромоэндоскопия, электронная хромоэндоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия, не превосходят стандартную эндоскопию с белым светом и поэтому не рекомендуются для рутинного применения. Однако эти методы могут быть полезными для прицельной биопсии подозрительных в плане дисплазии очагов.

При отсутствии дисплазии после 2 эндоскопий, проведенных с интервалом 6-12 мес, это исследование рекомендуется повторить через 3-5 лет. При выявлении дисплазии промежуточной степени следует интенсифицировать антисекреторную терапию с целью заживления воспаления пищевода и через 6 мес повторить биопсию. Если обнаружена ДНС, эндоскопический контроль проводится через 6-12 мес, затем ежегодно до подтверждения отсутствия дисплазии в двух исследованиях подряд; альтернативной является эндоскопическая эрадикационная терапия. У пациентов с ДВС эрадикационная терапия становится практически обязательной, лишь в некоторых случаях возможно наблюдение каждые 3 мес. Алгоритм скрининга, наблюдения и ведения ПБ представлен на рисунке 1.

Ведение дисплазии и раннего рака ДВС и интрамукозальная АП

Традиционно пациентам с ПБ, ДВС или ранним АП рекомендовалось хирургическое лечение — эзофагэктомия, однако эта процедура ассоциировалась с тяжелыми послеоперационными осложнениями и повышенной смертностью. Даже в центрах с высокой операционной активностью летальность при эзофагэктомии, проводимой по поводу ДВС или раннего АП, достигала 4%. Сегодня благодаря усовершенствованию эндоскопических методов хирургическое лечение проводится только пациентам с опухолевой инфильтрацией подслизистого слоя и/или отсутствием ответа на эндоскопическую терапию.

Цель эндоскопической эрадикационной терапии у пациентов с ПБ — полностью устранить все очаги кишечной метаплазии и достигнуть полной реверсии до плоского эпителия. В многочисленных

исследованиях было продемонстрировано, что ДВС и опухоли T1m можно элиминировать в 80-100% случаев, а ПБ с кишечной метаплазией — в >75% случаев. Кроме того, при эндоскопическом наблюдении частота прогрессирования в рак была значительно выше по сравнению с таковой при абляционной терапии (после эндоскопической резекции слизистой оболочки — ЭРС). Таким образом, пациентам с подтвержденной ДВС или интрамукозальной аденокарциномой (T1m) в пределах ПБ рекомендуется эндоскопическая эрадикационная терапия с радиочастотной абляцией (РЧА), фотодинамической терапией (ФДИ) или ЭРС. Основными осложнениями, возникающими вследствие применения этих методов, являются стриктуры, кровотечение и перфорация; может временно наблюдаться боль в груди, лихорадка и анорексия.

Эндоскопическая резекция ассоциируется с такой же выживаемостью, как и хирургическое лечение, но приводит к меньшим осложнениям. Следовательно, поскольку ДВС не связана с метастазированием в лимфоузлы (при исключении глубокой инвазии по данным ЭРС), эндоскопическое лечение имеет преимущества перед хирургическим у большинства пациентов с ПБ и ДВС. С другой стороны, эндоскопическая терапия ассоциируется с более высокой частотой рецидивов ДВС; тем не менее их также можно лечить эндоскопически.

РЧА эффективно трансформирует пищевод с патологическими клетками в пищевод с нормальной слизистой, лишенной предраковых генетических отклонений. Недавний проведенный систематический обзор показал, что после РЧА стойкое устранение ДВС наблюдается у 90% пациентов. К преимуществам РЧА относятся безопасность и длительное сохранение эффекта (до 5 лет), которое ассоциируется со значительным снижением риска прогрессирования в рак. Для полной эрадикации метаплазии, как правило, требуется несколько сеансов абляции. Наиболее частым побочным эффектом (до 5% пациентов) является стеноз, однако частота тяжелых неблагоприятных событий при РЧА ниже по сравнению с другими абляционными техниками. В целом РЧА считается лучшим методом по показателю «стоимость/эффективность» у пациентов с ДВС.

При ДВС на макроскопических очагах для адекватной постановки диагноза и определения стадии заболевания требуется ЭРС, поскольку при обнаружении АП в образце риск развития злокачественной лимфомы зависит от глубины инвазии. В идеале ЭРС должна захватывать менее 2/3 окружности пищевода, что снижает риск развития стриктур. Стеноз, как правило, можно корректировать с помощью эндоскопической дилатации.

После завершения ЭРС всех видимых очагов ДВС/T1m рекомендуется эндоскопическая абляция резидуального ПБ, поскольку при наличии остаточных очагов ПБ в 11-30% случаев в течение 3 лет наблюдается рецидив неоплазии. Лучшим методом для лечения плоской ДВС и эрадикации резидуального ПБ после ЭРС считается РЧА.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) также снижает риск прогрессирования в рак по сравнению с наблюдением, однако этот метод ассоциируется с высокой частотой осложнений, в частности развития стриктур (36 vs 6% после РЧА). Кроме того, ДВС



Рис. 1. Алгоритм скрининга, активного наблюдения и ведения ПБ

Продолжение на стр. 50.

Новое в ведении пищевода Барретта

Продолжение. Начало на стр. 49.

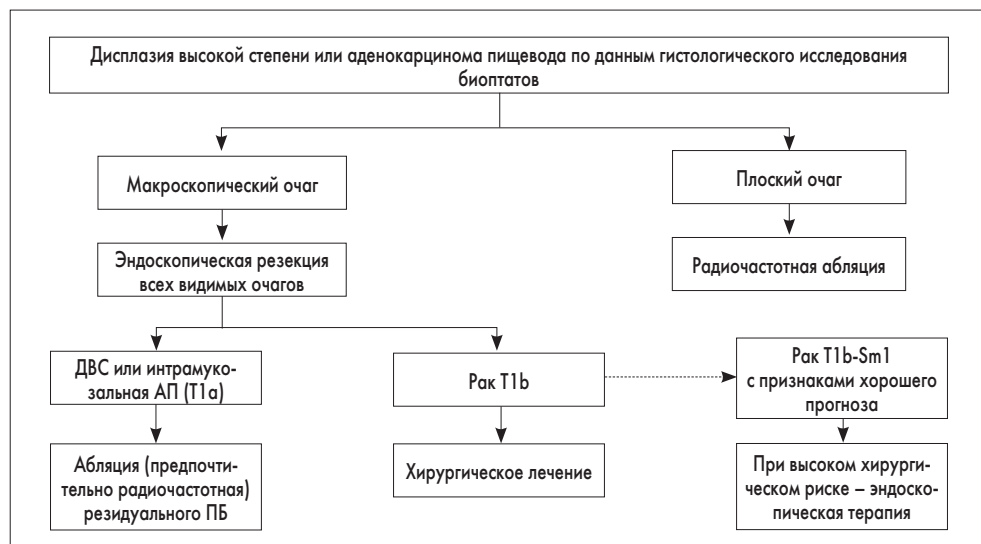


Рис. 2. Ведение дисплазии высокой степени и раннего рака

персистирует у 33-50% пациентов после ФДТ. Криотерапия и аргонплазменная коагуляция в рандомизированных исследованиях не оценивались и на сегодня не рассматриваются как альтернатива РЧА.

При раннем ПБ, распространяющемся на подслизистый слой, лучшим методом является хирургическое лечение, что связано со значительным риском метастазирования в лимфоузлы (20-25% по сравнению с <3% при T1a). Тем не менее у некоторых пациентов с T1b-Sm1 (инвазия ограничивается поверхностным слоем слизистой оболочки) и гистопатологическими признаками низкого риска (инвазия <500 мкм, степень дифференцировки G1-G2, отсутствие лимфососудистой инвазии) вместо эзофагэктомии может применяться эндоскопическое лечение, особенно при высоком хирургическом риске. В этом случае рекомендуется ультразвуковое исследование видимых лимфоузлов.

Алгоритм ведения ПБ с ДВС или ранней АП представлен на рисунке 2.

ДНС

Дисплазия низкой степени диагностируется у 25-40% пациентов с ПБ во время наблюдения. Большинство руководств рекомендуют эндоскопический контроль каждые 6-12 мес для исключения диспластического прогрессирования. Относительно естественного течения ДНС остается множество вопросов. У одних больных ДНС прогрессирует в ДВС или АП, у других остается стабильной или спонтанно исчезает. Тем не менее в недавно проведенном исследовании сообщалось о высокой частоте прогрессирования ДНС в ДВС (13,4% в год), поэтому эндоскопическая терапия в данной популяции также может рассматриваться.

Влияние РЧА на риск неопластического прогрессирования у пациентов с ПБ и ДНС четко не установлено; в то же время РЧА обеспечивает полную реверсию до нормального плоского эпителия в >90% случаев. В рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 136 пациентов с ПБ и подтвержденной ДНС (68 пациентов подверглись РЧА ± ЭРС vs 68 больных находились под эндоскопическим наблюдением), РЧА ассоциировалась со значительным снижением риска неопластического прогрессирования после 3 лет наблюдения (1,5 vs 35,9%; $p < 0,001$). Этот результат соответствует показателю $NNT=4$ (количество пациентов, которым необходимо выполнить РЧА для предотвращения 1 случая прогрессирования). У большинства пациентов группы РЧА была достигнута стойкая эрадикация дисплазии и метаплазии. Авторы пришли к выводу, что

абляционная терапия является рациональной опцией у пациентов с верифицированной ДНС.

ПБ без дисплазии

У пациентов с ПБ без дисплазии эндоскопическая эрадикационная терапия не рекомендуется из-за низкой вероятности прогрессирования в АП (0,1-0,3% в год) и потенциальных осложнений (10-15%).

Наблюдение после эрадикации

После эндоскопической или хирургической эрадикации ДВС обязателен эндоскопический контроль. После субтотальной эзофагэктомии эндоскопия должна проводиться через 2, 5 и 10 лет, при обнаружении ПБ — каждые 2 года. Четкие интервалы наблюдения после эндоскопического лечения на сегодня не определены.

Химиопрофилактика и контроль симптомов

При наличии симптомов ГЭРБ и/или рефлюксного эзофagита показано лечение. Химиопрофилактика с помощью кислото-снижающих препаратов пока не может рекомендоваться, хотя в некоторых исследованиях была установлена связь антирефлюксной терапии и сниженной частоты прогрессирования в АП даже у пациентов без симптомов ГЭРБ. Эти данные косвенно указывают на возможную положительную роль ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактике ПБ. С другой стороны, кислотоснижающая терапия, в частности ИПП, не снижает риск прогрессирования дисплазии в рак. ИПП также использовались для профилактики кислотного рефлюкса и ускорения реэпителизации после ЭМС или абляции.

Риск развития АП у пациентов, перенесших антирефлюксное хирургическое лечение, такой же, как и у больных, получающих ИПП. Таким образом, антирефлюксная операция не защищает от рака, и показания к ее проведению у пациентов с ПБ соответствуют таковым у больных ГЭРБ.

Достаточных доказательств целесообразности применения аспирина и других химиопрофилактических агентов при ПБ на сегодня нет. Аспирин может рекомендоваться только пациентам с ПБ и факторами кардиоваскулярного риска (при которых этот препарат показан), поскольку соотношение «польза/риск» является благоприятным только в данной ситуации.

Список литературы находится в редакции.

Macias-Garcia F, Dominguez-Munoz J.E. Update on management of Barrett's esophagus. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016 May 6; 7 (2): 227-234.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2017 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 26002053157539 в ПАТ «ПРИВАТБАНК», МФО 321842, код ЄДРПОУ 40250878;
- ♦ 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

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України» ПАТ «ПРИВАТБАНК»		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
Код ЄДРПОУ:		4 0 2 5 0 8 7 8		Код ЄДРПОУ:		2 6 0 0 2 0 5 3 1 5 7 5 3 9		Код ЄДРПОУ:		2 6 0 0 2 0 5 3 1 5 7 5 3 9		Код ЄДРПОУ:		4 0 2 5 0 8 7 8	
Призначення та період платежу:				Призначення та період платежу:				Призначення та період платежу:				Призначення та період платежу:			
Платник:				Платник:				Платник:				Платник:			
Дата здійснення операції				Дата здійснення операції				Дата здійснення операції				Дата здійснення операції			
Сума:				Сума:				Сума:				Сума:			
Платник:				Платник:				Платник:				Платник:			
Місце проживання:				Місце проживання:				Місце проживання:				Місце проживання:			
Отримувач:				Отримувач:				Отримувач:				Отримувач:			
ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України» ПАТ «ПРИВАТБАНК»				ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України» ПАТ «ПРИВАТБАНК»				ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України» ПАТ «ПРИВАТБАНК»				ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України» ПАТ «ПРИВАТБАНК»			
Розрахунковий рахунок:				Розрахунковий рахунок:				Розрахунковий рахунок:				Розрахунковий рахунок:			
МФО банку:				МФО банку:				МФО банку:				МФО банку:			
Контролер:				Контролер:				Контролер:				Контролер:			
Касир:				Касир:				Касир:				Касир:			
Підписання				Підписання				Підписання				Підписання			



Застосовується в терапії¹:

- виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки
- хронічного гастриту*
- гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Має кислотонейтралізуючу, обволікаючу, адсорбуючу дію¹

Коротка інформація про лікарський засіб ФОСФАЛЮГЕЛЬ. Склад: діюча речовина: алюмінію фосфат (aluminium phosphate); 1 пакет містить алюмінію фосфату 20% гелю 12,38 г. **Лікарська форма.** Гель оральний. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування кислотозалежних захворювань. Антациди. Алюмінію фосфат. Код АТХ A02A B03. Показання. Лікування кислотозалежних захворювань. Препарат застосовують як у монотерапії, так і в складі комплексного лікування при: виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки; гострому гастриті, хронічному гастриті з нормальною або підвищеною секреторною функцією шлунка; грижі стравохідного отвору діафрагми, гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (у т. ч. при рефлюкс-езофагіті), дуоденогастральному рефлюксі; функціональній диспепсії; функціональній діарей; шлунково-кишкових розладах, спричинених інтоксикацією, кишковими інфекціями, застосуванням лікарських препаратів, подразнюючих речовин (кислоти, луги); дискомфорту та болю в епігастрії, печії, кислий відрижці, метеоризмі, що виникають у результаті недотримання дієти, надмірного вживання кави, нікотину, алкоголю. **Протипоказання.** Гіперчутливість до алюмінію фосфату або до допоміжних речовин препарату. Сильний біль у животі неуточненого генезу, звичний запор, хронічна діарея. Хвороба Альцгеймера. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фосфалюгель рекомендовано застосовувати за 2 години до або після прийому інших лікарських засобів. **Спосіб застосування та дози.** Розім'яти пакет між пальцями до отримання однорідної консистенції гелю. Тримавши пакет вертикально, відрізати або відірвати кут у позначеному місці. Видавити пальцями гель через отвір пакета. Препарат можна застосовувати в чистому вигляді або розвести в половині склянки води. Дози для дорослих: Фосфалюгель застосовувати внутрішньо, 1 або 2 пакети 2-3 рази на добу. Якщо в проміжках між застосуванням Фосфалюгелю біль поновлюється, прийом препарату потрібно повторити. Максимальна добова доза – 6 пакетів. Дози для дітей: віком до 6 місяців: 1/4 пакета або 1 чайна ложка після кожного із 6 годувань; віком понад 6 місяців: 1/2 пакета або 2 чайні ложки після кожного із 4 годувань. Схема застосування препарату залежить від характеру захворювання: грижа стравохідного отвору діафрагми, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дуодено-гастральний рефлюкс: після їди та на ніч; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки: через 1-2 години після їди та при виникненні болю; гастрит, функціональна диспепсія: до їди; функціональна діарея: вранці, до їди та на ніч. Термін лікування – не більше 2 тижнів. Діти. Фосфалюгель застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** Іноді виникає запор, особливо у лежачих хворих та осіб літнього віку. У цих випадках рекомендується вживати достатню кількість рідини. Фосфалюгель містить сорбіт, який може спричинити розвиток діареї. В осіб з підвищеною чутливістю до компонентів препарату можливий розвиток алергічних реакцій.

*З нормальною або підвищеною секреторною функцією шлунка.

1. Інструкція з медичного застосування препарату Фосфалюгель. <http://www.drflz.kiev.ua/>

Існують протипоказання. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією з медичного застосування <http://www.drflz.kiev.ua/>

Наказ МОЗ № 382 від 25.06.2015 р. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я для розповсюдження на спеціалізованих заходах, семінарах, симпозиумах.

Хронический гастрит и функциональная диспепсия: положения Киотского консенсуса (2015)

В 2015 году были опубликованы положения Киотского глобального консенсуса по *Helicobacter pylori*, которые внесли ряд изменений в классификацию хронического гастрита (ХГ) и функциональной диспепсии, а также в диагностику и лечение этих заболеваний. Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», глава Ассоциации по изучению и лечению болезней органов пищеварения в Украине, доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов подробно рассказал об этих новшествах в своем докладе, который прозвучал в рамках IV научной сессии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (16-17 июня 2016 года, г. Днепр).



Ю.М. Степанов

— Текущая классификация гастрита, которая отражена в МКБ-10, сегодня считается устаревшей, поскольку основана на макроскопических и гистоморфологических критериях и не отображает этиологической роли *H. pylori* в развитии ХГ. В качестве альтернативы в настоящий момент разработана новая классификация, основанная на ведущих этиологических факторах. Эта классификация, предположительно, войдет в МКБ-11, бета-версия которой пока что остается на стадии проекта.

ХГ предпочтительно классифицировать по гистологической картине, так как именно она определяет риск развития рака желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите. Риск развития рака варьирует в зависимости от выраженности воспаления и атрофии. Тяжесть и степень атрофического ХГ и кишечной метаплазии считают индикаторами повышенного риска развития рака желудка. Для оценки этого риска разработаны шкалы OLGA и OLGIM, которые используются в клинической практике.

ХГ, ассоциированный с *H. pylori*, необходимо рассматривать как инфекционное заболевание, даже если у пациента нет симптомов или имеют место осложнения.

H. pylori-ассоциированный ХГ может быть причиной диспепсии у части пациентов. Однако *H. pylori*-ассоциированную диспепсию следует считать отдельной нозологической формой. Эрозии желудка также следует выделять отдельно от гастрита. Хотя на сегодняшний день не до конца ясны причины их возникновения и прогрессирования, необходимо рассматривать эрозии как отдельную нозологическую единицу.

Успешно проведенная эрадикационная терапия приводит к улучшению состояния у части *H. pylori*-инфицированных пациентов с функциональной диспепсией, но уменьшение симптомов от эрадикации наступает только через 6 мес после проведенного лечения. Поэтому быстрое купирование симптомов после успешной эрадикации следует считать *H. pylori*-ассоциированной (а не функциональной) диспепсией. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с диспепсией является терапией первой линии и эффективна в сравнении с плацебо для лечения симптомов диспепсии у пациентов, инфицированных *H. pylori* и имеющих функциональную диспепсию.

Секция Киотского консенсуса, посвященная диагностике ХГ, также представляет значительный практический интерес. Сегодня атрофия и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка могут быть определены при помощи эндоскопии с улучшенным изображением. А это значит, что диагноз ХГ может быть выставлен без взятия биопсии. Применение хромоэндоскопии, эндоскопии в высоком разрешении с увеличением, эндоскопии с улучшенным изображением и комбинированной с увеличением могут использоваться в рутинной практике. Тем не менее точная гистологическая оценка гастрита требует проведения биопсии с исследованием биоптатов как из антрального отдела, так и из тела желудка. Такое требование связано с тем, что предраковые поражения желудка могут быть распределены неравномерно.

Риск развития рака желудка коррелирует с тяжестью и степенью атрофического гастрита.

Гистологические системы, такие как OLGA и OLGIM, являются полезными для стратификации риска. Так, национальное исследование, проведенное в Голландии, показало, что риск развития рака желудка за 10 лет при атрофическом ХГ составляет 0,8%, с кишечной метаплазией — 1,8%, дисплазией легкой и тяжелой степени — 3,9 и 32,7% соответственно. Биопсия слизистой желудка дает возможность получить самую ценную информацию для индивидуальной стратификации риска рака желудка у каждого пациента по системе OLGA (распределяет пациентов с ХГ по степени риска развития рака желудка) и OLGIM (основана на степени распространенности кишечной метаплазии). Известно, что годовая прогрессия рака желудка очень низка у субъектов с нормальным уровнем пепсиногенов независимо от статуса *H. pylori*. У пациентов с низкими уровнями сывороточного пепсиногена годовая прогрессия рака желудка существенно выше. Поэтому серологические маркеры также могут быть полезны для прогнозирования риска развития рака желудка.

Что касается ведения пациентов с ХГ, на первый план выходит необходимость эрадикационной терапии. И если ранее вопрос о необходимости эрадикации *H. pylori* широко обсуждался учеными, то сегодня не вызывает сомнений необходимость устранять эту инфекцию. *H. pylori*

вызывает хроническое прогрессирующее поражение слизистой желудка и этиологически связан с развитием язвенной болезни, рака желудка и атрофии слизистой, MALT-лимфомой желудка, диспепсией, гиперпластическими полипами желудка и другими патологическими состояниями. *H. pylori*-положительные пациенты также являются крупным резервуаром переноса инфекции. Поэтому пациентам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия независимо от других обстоятельств. Максимальная польза от лечения *H. pylori* достигается при проведении эрадикации инфекции до появления атрофических изменений в слизистой. Эрадикация *H. pylori* не только сдерживает прогрессирующее повреждение слизистой желудка, но и уменьшает или устраняет *H. pylori*-ассоциированную нестабильность слизистой. Это проявляется в предотвращении ассоциированных с инфекцией повреждений ДНК (двухцепочечные разрывы, парные ошибки при репарации и т.д.) и снижении риска появления аномальных (раковых) клеток.

Схемы эрадикации должны быть основаны на самой эффективной для данного региона схеме с учетом индивидуальной чувствительности. Приемлемый уровень эрадикации *H. pylori*, согласно новым данным, составляет 85-89% и более. Однако, несмотря на четко разработанную стратегию и конкретные пошаговые алгоритмы в эрадикации хеликобактерной инфекции, добиться хорошей ($\geq 90\%$) и отличной ($\geq 95\%$) эрадикации инфекции не всегда удается.

С одной стороны, это связано с ошибками в проведении эрадикационного лечения. Так, в российском наблюдательном исследовании ПАРАД (2011-2014) в 71,1% наблюдений были выявлены существенные отступления от существующих рекомендаций при проведении контроля эрадикации. Рекомендуемые сроки проведения контрольного исследования не соблюдались в 62% случаев, а в 17,8% случаев использовался серологический метод (определение антител к *H. pylori* методом иммуноферментного анализа), не предназначенный для контроля эффективности лечения. С другой стороны, низкое качество эрадикации связано с все возрастающей устойчивостью штаммов *H. pylori* к антибиотикам.

Поэтому разработаны меры, позволяющие повысить качество эрадикационной терапии: использование в схемах эрадикационной терапии омепразола, обладающего синергией с кларитромицином, пролонгация курса лечения, использование двойных доз ингибитора протонной помпы (ИПП), добавление препаратов висмута четвертым компонентом в схему, назначение адъювантной терапии с применением пробиотиков. Совместное применение омепразола (Омез®) и кларитромицина повышает концентрацию

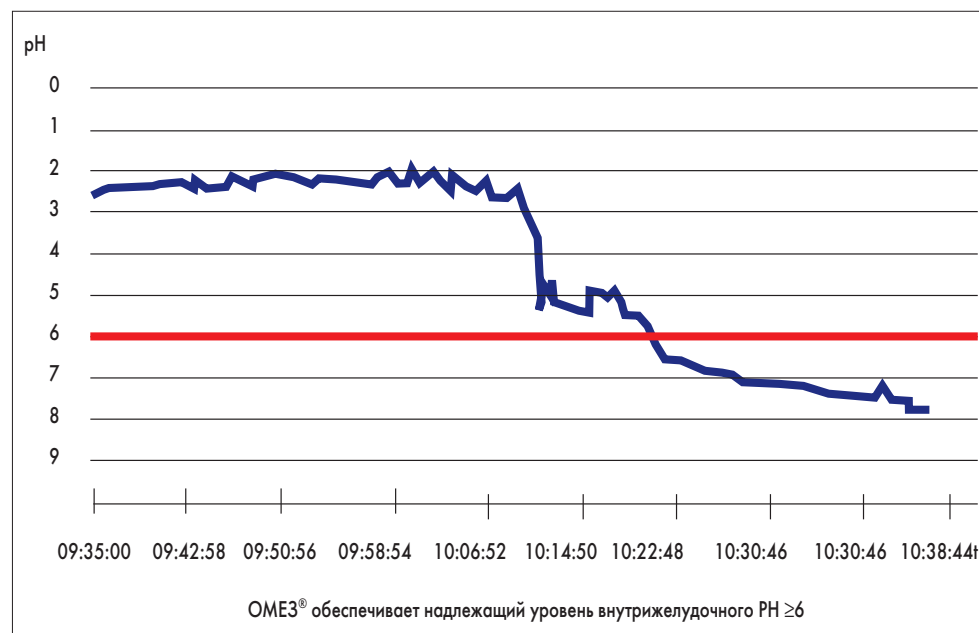


Рис. Внутривенная антисекреторная терапия (Ю.М. Степанов, 2005)

омепразола в плазме крови и пролонгирует его действие, что в конечном итоге приводит к усилению кислотоснижающего эффекта, более выраженному и продолжительному подъему интрагастрального pH, а это, в свою очередь, усиливает антихеликобактерную эффективность кларитромицина.

Добавление препаратов висмута к тройной схеме эрадикации позволяет сохранить высокие показатели эффективности терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов *H. pylori*. Антибактериальные свойства висмута связывают с тем, что висмут препятствует адгезии *H. pylori* на эпителиоцитах, блокирует подвижность, ферментную активность и нарушает целостность клеточной оболочки патогена (оказывает прямое бактерицидное действие), блокирует синтез аденозинтрифосфата в бактериальной клетке. Таким образом, висмут-содержащая квадротерапия может компенсировать отсутствие новых альтернативных антибиотиков.

Дополнение антихеликобактерной терапии пробиотиком также повышает шансы на успех эрадикации. Одним из хорошо изученных в этом отношении штаммов является *Bacillus clausii*. В течение длительного времени *Bacillus clausii* демонстрируют эффективность и безопасность применения в лечебной практике. Эти бактерии отличаются гастрорезистентностью и устойчивостью к желчным солям, имеют высокую адгезивность по отношению к эпителиальным клеткам кишечника. Важной особенностью *Bacillus clausii* является способность образовывать споры, которые устойчивы к действию кислой среды и способны прорастать в тощей и подвздошной кишке. *Bacillus clausii* обладают прямым антимикробным действием на *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* за счет продукции специфического лантибиотика типа А клаузина. Лантибиотики — это класс бактериоцинов, которые взаимодействуют с промежуточным липидным соединением в биосинтезе полимеров стенок бактериальных клеток. Нарушение синтеза приводит к образованию пор в цитоплазматической клеточной мембране, что делает патогенную бактерию уязвимой и ускоряет ее гибель.

ИПП на сегодняшний день — наиболее мощные и безопасные кислотоснижающие средства, которые входят в основные схемы эрадикационной терапии. Для повышения эффективности эрадикации рекомендовано назначение повышенных (двойных, тройных) доз ИПП. Поэтому в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появились ИПП, содержащие двойные дозы в одной капсуле.

Эталонным и наиболее изученным ИПП является омепразол. Омез® — один из самых покупаемых в Украине препаратов омепразола, он хорошо известен как врачам, так и пациентам. Ежегодно во всем мире Омез®

помогает 61 млн пациентов в год, 170 тыс. пациентов в день, 120 пациентам в минуту. Применение Омеза одобрено в 19 странах мира, в том числе такими авторитетными регулирующими органами, как Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA, США), Агентство по регулированию оборота лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency — MHRA, Великобритания) и др.

Высокая технологичность Омеза обеспечивает постоянную и высокую биодоступность. Для производства Омеза используют микронизированный омепразол, который за счет

увеличения площади поверхности лекарственного средства обеспечивает максимальное всасывание и быстрое наступление эффекта. Поскольку омепразол чувствителен к кислоте и разрушается при контакте с другими химическими веществами, то в составе Омеза он изготавливается в виде пеллет (действующее вещество наносят на основу из сахарозы). Сверху капсулу покрывают кишечнорастворимым полимером, защищающим омепразол от агрессивного воздействия желудочного содержимого. Капсулы Омез® упакованы в двойной алюминиевый стрип, который защищает их от негативного воздействия света.

Нужно отметить, что Омез® выпускается не только в форме капсул,

он имеет парентеральные лекарственные формы, что представляет значительный интерес для практической гастроэнтерологии. Так, лечение язвенной болезни, и особенно ее осложнений (кровотечений), требует быстрого достижения целевых уровней pH. Внутривенное введение Омеза уже через 30 мин приводит к значительному снижению кислотности и повышению pH, а через 1 час — к достижению pH ≥ 6 (рис.).

Омез® — это надежный, проверенный временем и клинической практикой омепразол, который позволяет достичь и удерживать целевой уровень pH у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Подготовила Мария Маковецкая

3



ОМЕЗ®



Бренд омепразолу №1 у світі¹

ОМЕЗ® в світі допомагає 61,000,000 пацієнтів на рік²

Омез® — якість та впевненість у досягненні цільового рівня pH⁴

Висока технологічність Омезу забезпечує сталість та високу біодоступність омепразолу



Алюмінієвий блістер



ОМЕПРАЗОЛ

КИШКОВОРЗЧИННІ ПЕЛЕТИ

✓ Сучасна Eudragit L 100-55-технологія покриття³

✓ Мікронізований омепразол відокремлений від оболонки

✓ Подвійний алюмінієвий блістер захищає Омез від руйнування світлом⁵

Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; дітячий вік до 5 років; період годування груддю; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, інші.

Побічні реакції. З боку травного тракту: часто — діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

10ME-09/06/2016

¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., серед брендів омепразолів, в уп.

² Оціночне споживання за даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в уп.

³ Режим доступу: <http://pharmprice.kz/annotations/omez/>; дата звернення: 09.06.2016.

⁴ Пасечников В.Д., Тогоуєв Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 5, 2010 г.

⁵ Інструкція для медичного застосування Омез 20 мг.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: Представництво в Україні «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Київ, Столичне шосе, 103, БЦ "Європа", 11-й поверх, офіс 11.6. Тел.: 044-207-51-97 www.drreddys.com

* Згідно даних роздільного аудиту Системи аналізу фармацевтичного ринку "ФармСтандарт", який є аналітичним продуктом АТ "Проксіма Рісерч", Омез® "Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед, є брендом №1 у сегменті інгібіторів протонного насоса (А02ВС класу) в аптеках України щорічно за період 2004 - 2014 рр. в упаковках 1 тис. доз (капсул США).

Мільйони виправданих сподівань в контролі кислотності!

Г.А. Анохіна, М.С. Романенко, О.М. Герасименко, Т.О. Копиловська, кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози



Г.А. Анохіна

У сучасних умовах усе частіше реєструються випадки хвороби підшлункової залози, а останніми роками до добре відомих гострого та хронічного панкреатиту додалось захворювання, яке раніше не виділяли в окрему патологію, – жирова хвороба підшлункової залози. Жирова інфільтрація підшлункової залози може мати місце у хворих на хронічний, гострий панкреатит, викликаний алкоголем, холестехолітазом, муковісцидозом, при синдромі Shwachman-Diamond (аутосомно-рецесивна вроджена недостатність підшлункової залози), гемохроматозі, вірусних ураженнях та ін. [1, 2, 3]. Ожиріння підшлункової залози розвивається також у хворих на хронічний або гострий панкреатит на тлі надлишкової маси тіла, які зловживають алкоголем, та в пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою на фоні надмірної маси тіла у випадках розвитку біліарного панкреатиту. Останнім часом лікарі все частіше стикаються з надмірним вмістом жиру в тканинах підшлункової залози у хворих на ожиріння, метаболічний синдром і цукровий діабет 2 типу. У цих хворих зазвичай відсутні епізоди гострого або загострення хронічного панкреатиту з класичними ознаками.

Те, що в осіб з ожирінням вміст жиру в підшлунковій залозі збільшений, було помічено ще в 1933 р. R.F. Ogilvie, який, вивчаючи морфологію підшлункової залози у хворих, котрі померли від різних причин, виявив, що в осіб з ожирінням підшлункова залоза містить 17% жиру, тоді як в осіб із низькою масою тіла – лише 9%. В подальшому було встановлено, що кількість жиру в підшлунковій залозі вища у старших осіб порівняно з молодими; у хворих на цукровий діабет, атерогенні дисліпідемії кількість жиру в органі збільшується до 25% і вище. На цей час результати, отримані раніше в ході морфологічного дослідження, підтверджені за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ). В 2006 р. H. Pitt на 7-му Світовому конгресі Міжнародної гепато-панкреато-біліарної асоціації в Шотландії запропонував термін «неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози» (НАЖХПЗ) [3, 4, 6, 7, 12].

Невпинне зростання випадків ожиріння та метаболічного синдрому (МС) викликає інтерес до особливостей ураження підшлункової залози в осіб, які мають метаболічні порушення. Можна передбачити, що частота хворих на НАЖХПЗ щороку збільшуватиметься. Сьогодні є достатня кількість досліджень, які відносять НАЖХПЗ до факторів ризику розвитку раку підшлункової залози, особливо в осіб, у яких захворювання розвинулось у віці до 50 років [8, 12, 13, 16, 17].

Тривалий час захворювання має безсимптомний перебіг, що зумовлюється особливостями морфологічних змін у паренхімі підшлункової залози. Гістологічно хронічний панкреатит характеризується прогресуючими фіброзними змінами паренхіми, дилатацією протокової системи, ущільненням епітелію, формуванням білково-слизових пробок, мінімальним або помірно вираженим запаленням. Поступово при прогресуванні захворювання сполучна тканина заміщає ацинарні структури, стає щільною, зменшується в розмірах. У функціональному плані поступово знижується зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, але при цьому острівки Лангерганса зберігаються у більшості хворих навіть на пізній стадії захворювання [2, 7].

При жировій дистрофії підшлункової залози відбувається поступове накопичення жиру в паренхімі органа і заміщення нормальних клітин підшлункової залози жировими. Жирова тканина розташовується в різних зонах підшлункової залози невеликими ділянками. Вогнища жирової інфільтрації тривалий час не порушують функціонального стану підшлункової залози, не здають протоки. Підшлункова залоза має великий функціональний резерв, і тільки у випадках зменшення кількості панкреатоцитів до 75-90% з'являються чіткі ознаки зовнішньосекреторної недостатності органа [1, 2, 3, 4, 12].

Якщо в основі пошкодження паренхіми підшлункової залози при гострому та загостренні хронічного панкреатиту основне

місце посідають процеси аутолізу органа, то при жировій хворобі підшлункової залози на фоні ожиріння значення має підвищення рівня вільних жирних кислот, окислительний стрес виходить на перше місце в прогресуванні захворювання. Слід також зазначити, що підвищення вільно-радикального окислення (ВРО) завжди має місце при панкреатиті будь-якого генезу. Навіть у період ремісії у хворих на ХП відбувається активізація ВРО ліпідів, зумовлена дисбалансом між процесами ВРО та антиоксидантного захисту [5, 15].

Розвиткові окислительного стресу при панкреатиті сприяють особливості жирнокислотного складу жиру, локалізованого в підшлунковій залозі. Тригліцериди жирової тканини, внутрішніх органів, наприклад печінки, підшлункової залози, шкіри відрізняються за складом. Так, підшкірний жир людини містить менше ненасичених жирних кислот, а жир печінки й інших внутрішніх органів, у тому числі вісцеральний жир, містить більше ненасичених жирних кислот. Чим вищий вміст ненасичених жирних кислот, тим більша імовірність розвитку процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Багаті на поліненасичені жирні кислоти клітинні мембрани найбільшою мірою підлягають процесам ВРО [2, 3, 7].

Зловживання алкоголем, яке часто має місце при хронічному панкреатиті, одночасно викликає розвиток алкогольного стеатозу або стеатогепатиту. Після низки метаболічних реакцій з утворенням токсичних метаболітів етанол перетворюється на ліпіди. Підвищена інфільтрація жирними кислотами клітин печінки виснажує депо антиоксидантів (АО). Відомо, що печінка синтезує низку АО, які надходять у сироватку крові та використовуються іншими органами, у тому числі підшлунковою залозою. При цьому необхідно враховувати той факт, що пацієнти, у яких виявлено хронічний панкреатит, часто дотримуються неповноцінного, бідного на АО харчування. Ненасичені жирні кислоти окислюються неферментативним шляхом за місцем подвійних зв'язків під дією окислювачів, наприклад перексиду водню (H_2O_2), супероксидного радикалу O_2^- , гідроксильного радикалу OH^- , вільних радикалів органічних сполук. Утворення пероксидів ліпідів може спричинити окиснення мембранних білків, пошкодження структури та функцій мембран внутрішньоклітинних органел, плазматичної мембрани. Усе це призводить до розвитку серйозних незворотних змін, які зумовлюють загибель клітин [2].

Розвиток НАЖХПЗ у хворих на ожиріння, МС, цукровий діабет 2 типу супроводжується змінами не тільки ліпідного, а й вуглеводного обміну. Надмірна інфільтрація паренхіми підшлункової залози ліпідами має негативний вплив на інсулярний апарат. За рахунок накопичення у біологічних рідинах ациклічної форми глюкози, що спостерігається вже при ранніх порушеннях вуглеводного обміну, вміст глікованих білків зростає. Гліковані білки змінюють

ферментативну активність і структурну належність біологічних комплексів, вони схильні до процесів самоокислення, що призводить до розвитку вторинних органофункціональних ускладнень [14].

Жирові клітини, локалізовані в паренхімі підшлункової залози, продукують велику кількість біологічно активних речовин, у тому числі прозапальні цитокініни інтерлейкін-8, -4, -10, фактор некрозу пухлини α , що індукують запальну реакцію. Приєднання хронічного запалення, активація зірчастих клітин підшлункової залози призводять до розвитку фіброзу. Послідовність стадій ураження підшлункової залози ідентична змінам у печінці за неалкогольної жирової хвороби печінки. Слід наголосити, що при метаболічному синдромі спостерігається підвищена ектопія жиру не тільки в печінці, підшлунковій залозі, але й в інших внутрішніх органах – міокарді, м'язах та інших, що впливає на клінічні прояви захворювання. Найчастіше захворювання має безсимптомний перебіг, а для діагностики важливим є виявлення компонентів метаболічного синдрому, результати візуалізації структури ПЗ, оцінка її функціонального стану [2, 8, 13].

При УЗД стеатоз підшлункової залози проявляється дифузним підвищенням ехогенності органа, структура зазвичай однорідна, розміри відповідають верхній межі норми або злегка перевищують її, контури рівні, часто нечіткі. Зазвичай такі зміни позначаються в ультразвуковому висновку як «дифузні зміни підшлункової залози». У нормі ехогенність підшлункової залози дорівнює або дещо перевищує ехогенність нормальної печінки. У хворих з ожирінням і МС діагностується неалкогольний стеатоз або стеатогепатит, тому при УЗД можна запідозрити наявність НАЖХПЗ, але складно цей діагноз підтвердити. Більш інформативними є ендоскопія, також є малоінформативними [2, 5, 7, 15].

Враховуючи те, що НАЖХПЗ пов'язана з ожирінням, МС, цукровим діабетом 2 типу, поєднується з неалкогольною жировою хворобою печінки, у пацієнтів із дифузними змінами підшлункової залози, виявленими при УЗД, який є доступним методом, доцільно провести визначення показників інсулінорезистентності, таких як індекси НОМА і QUICKI, а також визначити в крові вміст тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів високої щільності [14, 16, 17].

Патогенетичне лікування НАЖХПЗ спрямоване на зниження інсулінорезистентності, зменшення жирової інфільтрації паренхіми, окислительного та цитокінінового запалення. Основним у лікуванні є зміна способу життя, а саме корекція харчування та збільшення фізичної активності. Саме такий підхід є найбільш ефективним і безпечним.

Інсулінорезистентність є наслідком енергетичного дисбалансу надходження енергетичних субстратів, перш за все простих цукрів, меншою мірою жирів із продуктами харчування в осіб, які перебувають у стані гіподинамії. Енергетичні потреби більшості органів обмежені біохімічними процесами, і тільки м'язи здатні збільшити енергетичні витрати в 10 і більше разів. Єдиним обґрунтованим методом нормалізації порушеного енергетичного обміну є зниження енергетичної цінності раціону та підвищення енергетичних витрат [2, 7, 9, 10, 14].

Харчування хворих на хронічний панкреатит і НАЖХПЗ залежить від клінічних проявів захворювання, супутньої патології, віку, статі, маси тіла, стану вуглеводного й ліпідного обміну. Негативний вплив при цукровому діабеті має не тільки глюкоза, але також галактоза та фруктоза. Фруктоза повільніше всмоктується, ніж глюкоза, не даючи різкого підвищення вмісту глюкози в крові. У печінці більша частина фруктози перетворюється на глюкозу, а частина – на ліпіди. Доведено, що дієти, багаті на фруктозу, викликають підвищення вмісту в крові тригліцеридів. На цей час є переконливі дані, які свідчать про те, що фруктоза викликає підвищення артеріального тиску, порушує чутливість тканин до інсуліну, збільшує в крові вміст молочної кислоти та підсилює ацидоз, підвищує рівень сечової кислоти. У хворих на цукровий діабет активований сорбітоловий шлях обміну глюкози, що призводить до посиленого накопичення сорбітолу та фруктози в нервовій тканині, кришталику й судинах. Сорбітол і фруктоза внаслідок гіперосмолярності мають значення в розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету. Найбільш оптимальним у харчуванні є вміст фруктози не більше 30-40 г на добу. Для хворих із тяжкими формами цукрового діабету кількість фруктози має бути мінімальною. Поширеним дисахаридом у харчуванні сучасної людини є мальтоза, або солодовий цукор, який відрізняється слабо вираженим солодким смаком і широко використовується в харчовій промисловості як наповнювач. Глікемічний індекс мальтози сягає 125%.

Найбільш поширеним вуглеводом, який отримує людина, є крохмаль. Він повільно розщеплюється. Крохмаль міститься у рослинних продуктах, особливо його багато в зернових культурах, менше – у коренеплодах і мало в листяних овочах (капусті, зелені, томатах, огірках та ін.). Серед полісахаридів, що мають важливе значення в харчуванні людини, важливе місце посідають харчові волокна, які пришвидшують транспорт харчового вмісту з верхніх відділів тонкої кишки в нижні, де мало ферментів, що приводить до зниження всмоктування вуглеводів.

Квота вуглеводів у хворих на НАЖХПЗ у середньому складає 3-4 г на кг маси тіла і рівномірно ділиться на 3-4 прийоми їжі. Важливе значення мають харчові джерела вуглеводів. Перевагу слід віддавати овочам і цільним зерновим. Коренеплоди слід обмежувати. Серед фруктів рекомендується споживати ягоди, у невеликій кількості цитрусові й інші фрукти. Вибираючи продукти, слід враховувати глікемічний індекс (ГІ) та використовувати продукти із невисоким ГІ.

Кількість харчового білка при хронічних захворюваннях підшлункової залози слід збільшити до 1,5-1,6 г на кг маси тіла, переважно за рахунок білків тваринного походження (нежирні сорти птиці, м'яса, риби, яйця). Кількість жиру помірно зменшуємо — 1,2-1,4 г на кг маси тіла. Потреби в жирах задовольняємо за рахунок жиру, який входить до складу продуктів, а також рекомендуємо 10-15 г вершкового масла і не більше 3-4 чайних ложок рослинних олій. Для поповнення організму необхідними поживними речовинами рекомендується додатковий прийом вітамінів і мінералів до споживання харчових продуктів.

Особливе значення для зменшення прогресування уражень підшлункової залози має достатнє забезпечення хворих на хронічні захворювання підшлункової залози антиоксидантами та протизапальною терапією. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у хворих із панкреатитом становить серйозну проблему. НПЗП мають негативний вплив на шлунок, тонку кишку, що може позначитися на стані підшлункової залози через зміни секретинної та холецистокінінової регуляції її зовнішньосекреторної функції. Рекомендований у лікуванні хронічного панкреатиту для зменшення больового синдрому парацетамол негативно впливає на печінку і може бути причиною гострого гепатиту аж до фульмінантної форми. Ураховуючи те, що НАЖХПЗ поєднується з неалкогольною хворобою печінки, застосування вказаних засобів для курсового лікування з метою зменшення запального процесу та прогресування фіброзу підшлункової залози, яке значно триваліше порівняно з короткими прийомами НПЗП з метою зняття больового синдрому, може мати негативні наслідки.

Як антиоксидантний, протизапальний засіб у комплексній терапії хронічних захворювань підшлункової залози рекомендується застосовувати препарат Антраль. Завдяки наявності оксиметильної групи в N-положенні бензольного кільця Антраль пригнічує процеси ПОЛ, нейтралізуючи вільні радикали в крові і тканинах, активує ендогенну антиоксидантну систему. Антраль позитивно впливає на функціональний стан печінки та підшлункової залози, підвищуючи активність метаболічних процесів, кон'югацію й антиоксидантну функцію печінки.

Виражена протизапальна, антиексудативна та знеболювальна дія Антралю заснована на здатності препарату стабілізувати мембрани лізосом, зменшуючи при цьому руйнівну дію лізосомальних ферментів, зменшувати дегрануляцію базofilів. Антраль здатний пригнічувати активність циклооксигенази, що зменшує синтез простагландинів та інших медіаторів запалення. Препарат пригнічує запальні процеси, діючи на вивільнення медіаторів запалення; гальмує синтез і нейтралізує утворені в процесі запалення активні форми кисню, виявляючи знеболювальну дію під час загострення панкреатиту. Крім того, він пригнічує синтез і активність брадикініну, нейроактивних речовин, знижуючи тим самим чутливість больових рецепторів.

Антраль також поліпшує капілярну перфузію, що позитивно впливає на стан мікроциркуляторного русла, знімає гіпоксію тканин, сприяє збільшенню надходження кисню в клітини та поліпшує енергетичні й метаболічні процеси. Механізм імуномодуючої дії Антралю зумовлений здатністю мефенамінової кислоти, що входить до складу препарату, стимулювати продукцію ендогенного інтерферону, підвищувати фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів.

При хронічному панкреатиті та при НАЖХПЗ рекомендовано приймати Антраль по 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Ще однією з переваг препарату є короткий курс лікування — 3-4 тижні.

Ураховуючи патогенетичні особливості розвитку, перебігу та прогресування хронічних дифузних захворювань підшлункової залози, включаючи НАЖХПЗ, можна

зробити висновок про те, що лікування хворих має впливати на всі ланки патогенезу, забезпечувати організм необхідними для відновлення органа речовинами, мати антиоксидантну та протизапальну спрямованість, бути безпечним. Як препарат вибору рекомендований поліфункціональний вітчизняний засіб Антраль.

Література

1. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лобас Е.В. Алкоголь, ожирение и поджелудочная железа // Нов. мед. и фарм. — 2007. — № 19. — С. 26-29.
2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин. — Донецк, 2011. — 464 с.
3. Губергриц Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц // Участковый врач. — 2013. — № 2. — С. 4-6.
4. Передерий В.Г. Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Вестник Клуба панкреатологов. — 2011. — С. 11-13.

5. Свиридюк В.З. Алгоритм диагностики хронического панкреатита в полиморбидных пациентах // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 5. — С. 42-53.
6. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Матюшенко К.В. Стеатоз поджелудочной железы. Подходы к терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2012. — № 2-3. — С. 6-9.
7. Ткач С.М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 1 (63).
8. Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. Возможна роль функционального статуса поджелудочной железы в развитии та прогрессировании метаболического синдрома // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 53-58.
9. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism // Am J Clin Nutr. 2006; 83: 461S-465S.
10. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19: 547-66.
11. Langin D. Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion // N Engl J Med 2001; 345: 1772-4.
12. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W., Han J.H., Jang E.C., Park J.Y., Son B.K., Kim S.H., Jo Y.J., Park Y.S.,

Kim Y.S. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2009, 15: 1869-1875. 10.3748/wjg.15.1869.

13. Mark M. Smit, Erwin J., van Geenen M. The clinical significance of pancreatic steatosis. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 8, 169-177 (March 2011) [doi:10.1038/nrgastro.2011.4].
14. Pallayova M., Lazurova I., Donic V. Hypoxic damage to pancreatic beta cells — the hidden link between sleep apnea and diabetes. Med Hypotheses. 2011, 77: 930-934. 10.1016/j.mehy.2011.08.016.
15. Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S., Berzin T.M., Sekhon S., Bennett G., Mehta G., Chuttani R., Kane R., Pleskow D., Sawhney M.S. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc. 2011, 73: 987-993. 10.1016/j.gie.2011.01.015.
16. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A., De Minicis S., Yki-Jarvinen H. et al. (2010) From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? Dig Liver Dis 42: 320-330.
17. Wu W.C., Wang C.Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. Cardiovasc Diabetol. 2013, 12: 77-10.1186/1475-2840-12-77.



Антраль® — позитивно впливає на функціональний стан печінки та підшлункової залози*

- Забезпечує виражений протизапальний ефект*
- Має знеболювальну дію¹
- Проявляє антиоксидантні властивості¹
- Призводить до регресу стеатозу на клітинному рівні²
- Короткий курс лікування — 3-4 тижні*

Назва лікарського засобу: Антраль. Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить антраль® у перерахуванні на сушу речовину 200 мг. Фармакологічна група: Гепатопротекторні препарати. Код АТС A05B A. Показання для застосування: Антраль® показаний дорослим і дітям для лікування: гострих і хронічних гепатитів різного генезу (вірусних, алкогольних, медикаментозних, токсичних); жирової дистрофії та цирозів печінки; запальних захворювань жовчного міхура; сезонних підшлункової залози; постхолецистоїтного синдрому (після видалення жовчного міхура). Для профілактики захворювань печінки внаслідок негативної дії токсинів різної етіології: аліментарні токсини, лікарські засоби, хіміотерапія, променева терапія. Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Порушення видільної функції нирок.

Спосіб застосування та дози: Антраль® призначають внутрішньо після їди 3 рази на день:

- дорослим та дітям віком старше 10 років
- по 200 мг на прийом; при цирозі печінки: у перший тиждень лікування
- по 400 мг на прийом, потім протягом 2-3 тижнів — по 200 мг на прийом;
- дітям віком 4-10 років (у т.ч. при цирозі печінки) — по 100 мг на прийом.

Тривалість лікування залежить від характеру та тяжкості хвороби. Середній курс лікування становить 3-4 тижні. Курс лікування слід повторити через 3-4 тижні. Побічні ефекти: Препарат загалом добре переноситься хворими. У поодиноких випадках при застосуванні Антраль® можливі слабкість, запорочення, диспептичні явища: нудота, біль у животі, діарея, що проходить після відміни препарату. Алергічні реакції в тому числі шкірні висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння та свербіж шкіри. Категорія відпуску: Без рецепта.

* — Аношина Т.А., Романченко М.С. (2016). ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТРАЛЮ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.

Здоров'я України, тематичний номер "Гастроентерологія, Гепатологія, Колопроктологія" №3, вересень, 2016р

1 — Інструкція для медичного застосування препарату Антраль

2 — Т.Д. Звягінцева, д.м.н, професор, А.И. Черныбай (2009). Сучасні підходи до лікування НАЖХП. Сучасна гастроентерологія, 3 (47): 35-42

Резюме лікарського засобу. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для роз'яснення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів.

а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.Л. МОЗ України UA/6893/01/02 від 19.07.2012р. ПАТ «Фармак», Україна, вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080. Додаткова інформація за тел. у Києві (044) 496-87-00

УКР/ПІРО/09/2016/АНТ/ДМ/001



ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

Європейський пантопразол
з українською душею!

Опануй свою
«ЯЗВУ»!



SANDOZ
a Novartis company

Плейотропные эффекты лекарственных препаратов. Что нужно знать практическому врачу?

По материалам IV научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины, 16-17 июня 2016 года, г. Днепр

Плейотропия в медицинской генетике – это явление множественного действия гена, которое выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков. В широкой же медицинской практике под плейотропией понимают множественность эффектов одного и того же лекарственного средства. С одной стороны, терапевту, семейному врачу и гастроэнтерологу следует ориентироваться в плейотропных эффектах лекарств из-за необходимости назначения нескольких препаратов одному пациенту, с другой – один и тот же препарат может быть полезен благодаря нескольким плейотропным эффектам. Это в полной мере касается ряда лекарственных средств, широко применяемых в гастроэнтерологической практике. О плейотропных эффектах некоторых из них в своем докладе подробно рассказал директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», глава Ассоциации по изучению и лечению болезней органов пищеварения в Украине, доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

Урсодезоксихолевая кислота

Одна из широко назначаемых в гастроэнтерологической практике молекул – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой третичную нетоксичную желчную кислоту. УДХК является лекарственным препаратом плейотропного действия и оказывает холеретическое, цитопротекторное, иммуномодулирующее, антиапоптотическое, гипоcholesterинемическое и литолитическое действие.

Одними из наиболее ценных эффектов УДХК для практикующего гастроэнтеролога являются антихолестатический и литолитический. УДХК подавляет секрецию токсических жирных кислот в желчь, стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот. УДХК также снижает литогенность желчи, вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней. С этим связан еще один плейотропный эффект УДХК – гипоcholesterинемический. Он обусловлен уменьшением синтеза холестерина в печени, всасывания его в кишечнике и концентрации в желчи под действием УДХК. При этом повышается растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулируется образование и выведение желчи.

В исследованиях, проведенных Г.Д. Фадеевко и соавт. (2010-2012), показано, что совместный прием УДХК и статинов более эффективен в отношении снижения холестерина и его фракций, чем монотерапия статинами. В исследование вошли 48 больных с первичной (семейной) гиперcholesterинемией, которые принимали симвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК 250 мг/сут в течение 4 мес или только симвастатин. В группе комбинированной терапии удалось достичь более значимого снижения уровней холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови по сравнению с приемом только симвастатина в дозе 40 мг/сут (118,8±8,6 против 154,8±12,2 соответственно; $p=0,0034$). В сходном исследовании отмечено, что добавление УДХК больным, получавшим аторвастатин в дозе 20 мг/сут, привело к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с аторвастатином в дозе 40 мг/сут (94,6±6,1 против 138,7±9 соответственно; $p=0,0037$). При добавлении УДХК к аторвастатину в дозе 10 мг/сут у больных неалкогольным стеатогепатитом и хроническими формами ишемической болезни сердца отмечено снижение общего ХС на 9,8%, триглицеридов – на 21%, уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы – на 13 и 5,6% соответственно. При этом уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) вырос на 2,3%.

Экстракт артишока

Широким спектром терапевтических эффектов также характеризуется экстракт артишока. Он оказывает антиоксидантное, дезинтоксикационное, гепатопротекторное, холеретическое, диуретическое, гиполипидемическое, гипоcholesterинемическое действие. Экстракт артишока увеличивает отток желчи, чем уменьшает внутрипеченочный холестаз. Он улучшает антиоксидантную функцию печени, воздействует на энзимную систему органа. Под воздействием экстракта артишока отмечается уменьшение выраженности синдрома цитолиза (снижение активности печеночных трансфераз) и синдрома холестаза (снижение активности щелочной фосфатазы, уровня общего и прямого билирубина, триглицеридов, общего белка и его фракций). Плейотропное действие артишока отмечено в исследовании W. Englisch, C. Beckers и соавт. (2000). 143 взрослых пациента с начальными уровнями общего холестерина >7,3 ммоль/л (>280 мг/дл) ежедневно в течение 6 недель принимали 1800 мг сухого экстракта артишока или плацебо. Уменьшение общего ХС в группе комбинированной терапии составило 19% по сравнению с 8,6% в группе плацебо. Уровень ХС ЛПНП в группе артишока снизился на 22,9%, в группе плацебо – на 6,3%. Соотношение ЛПНП/ЛПВП уменьшилось на 20,2% в группе артишока и на 7,2% в группе плацебо. Значимых побочных эффектов отмечено не было. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли артишока в лечении гиперlipoproteinемии, профилактики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

В центре внимания — ингибиторы протонной помпы

Одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств, влияющих на желудочно-кишечный тракт, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти препараты также обладают широким спектром плейотропных эффектов. Так, возможным положительным плейотропным эффектом ИПП является влияние на моторно-эвакуаторную функцию желудка в виде замедления скорости эвакуации пищи из желудка и улучшения его accommodation. В исследованиях назначение ИПП увеличивало время эвакуации жидкости из желудка, что демонстрировал дыхательный тест с ^{13}C -ацетатом, так же, как и замедление экскреции $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе. Вероятно, ИПП обладают гастропротективным эффектом, который проявляется в улучшении заживления эрозий слизистой оболочки желудка. Этот эффект наблюдался на модели эрозий слизистой оболочки желудка крыс, вызванных введением им абсолютного этанола. При неоднократном применении (1 р/сут в течение 3 дней) ИПП общая длина эрозий уменьшается на 80%. Другим механизмом гастропротекции на фоне приема ИПП может быть повышение уровня некоторых протективных

компонентов желудочного сока. Под воздействием ИПП наблюдается повышение концентрации муцина в стимулированную пентагастроном и в базальную фазы секреции (М.Ф. Осипенко и соавт., 2014).

Сегодня накоплено большое количество клинических доказательств в пользу антихеликобактерного действия ИПП. Прямой антихеликобактерный эффект связан с блокированием подвижности *Helicobacter (H.) pylori* под воздействием ИПП.

Концентрация для подавления 50% активности *H. pylori* составляет для рабепразола, лансопразола и омепразола, соответственно, 16, 16 и более 64 мг/мл. Другой составляющей антихеликобактерного эффекта является усиление активности антибиотиков при сочетанном применении с ИПП. Доказано, что минимальные ингибиторные концентрации метронидазола и амоксицилина при действии на штаммы с множественной лекарственной устойчивостью в присутствии ИПП снижаются в 4 раза. Значительный клинический интерес также представляют недавно полученные результаты исследований, в которых на модели крыс показано протективное действие ИПП при идиопатическом легочном фиброзе. Эти данные подтверждают, что ИПП могут иметь клиническое значение в лечении не гастроэнтерологических заболеваний, характеризующихся воспалением и/или фиброзом.

Почему при выборе ИПП важно учитывать межлекарственные взаимодействия?

Однако известны и отрицательные плейотропные эффекты ИПП. Так, за счет уменьшения секреции соляной кислоты снижается защитный кислотный антибактериальный барьер, что повышает риск развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. При длительном применении ИПП возрастает риск развития пневмонии, деминерализации костей и переломов.

Большое значение имеет влияние ИПП на препараты, снижающие активность тромбоцитов, что может приводить к повышению риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, если пациенту был назначен клопидогрел, то лечение ИПП сопряжено со значительными трудностями.

Для превращения в активный метаболит клопидогрел, будучи пролекарством, проходит определенный метаболический путь в печени с участием ферментов CYP2C19, CYP2A4, CYP1F2, CYP2B6. Образование активных метаболитов может быть различным в связи с полиморфизмом ферментов системы P450 и межлекарственными взаимодействиями. Поэтому ИПП, который назначен вместе с клопидогрелом, фактически определяет эффективность последнего.



Ю.М. Степанов

В случае когда клиническая ситуация требует сочетанного назначения клопидогрела и ИПП, следует выбирать такой препарат, который не взаимодействует с дезагрегантами. Таким представителем класса ИПП является пантопразол.

В популяционном исследовании D.N. Juurlink, T. Gomes и соавт. (2009) было показано, что между пантопразолом и клопидогрелом отсутствует лекарственное взаимодействие. Совместный прием этих двух препаратов не увеличивал риск повторного инфаркта миокарда. Пантопразол также не влияет на плазменную концентрацию диклофенака – золотого стандарта среди нестероидных противовоспалительных средств, что дает возможность беспрепятственно назначать эти препараты пациентам с коморбидной патологией (Bliesath et al., 1996).

ПанГастро – это пантопразол европейского качества, доступный украинским пациентам. Данный препарат отличается доказанной эффективностью, обусловленной благоприятной фармакокинетикой, и высокой безопасностью, связанная с минимумом межлекарственных взаимодействий.

Пантопразол обладает высокой биодоступностью при однократном и курсовом приеме – 77%. Для сравнения, биодоступность омепразола и эзомепразола при однократном приеме per os составляет всего 35 и 64% соответственно. Высокая неизменяющаяся биодоступность пантопразола обеспечивает быстрый и предсказуемый эффект этого препарата. После внутривенного введения пантопразол начинает действовать уже через 15 мин, причем введение 80 мг подавляет секрецию на 86% через 60 мин. Пантопразол эффективно снижает повышенную кислотность, но при высоких значениях pH не оказывает чрезмерного эффекта в отличие от других ИПП (R. Huber et al., 1996). Специфическое связывание пантопразола с дополнительной группой цистеина протонной помпы (не только цистеином 813, но и цистеином 822) обеспечивает более длительный кислотосупрессивный эффект. Восстановление продукции соляной кислоты происходит только после синтеза новых молекул протонного насоса: у лансопразола через 13 ч, омепразола и рабепразола – через 28 ч, пантопразола – через 48 ч.

Таким образом, в современной клинической практике важно учитывать плейотропные эффекты лекарственных средств, особенно при одновременном использовании нескольких препаратов. Среди ИПП одной из наиболее эффективных и безопасных является молекула пантопразола. ПанГастро – это европейский пантопразол, который обладает высокой биодоступностью, выраженным и продолжительным кислотосупрессивным действием, а также характеризуется минимумом межлекарственных взаимодействий.

Подготовила **Мария Маковецкая**
 НР 4 (3-20-ПАН-РЕЦ-0916)



БАРОЛ

Рабепразол натрію (капсули кишковорозчинні) 10 мг та 20 мг №30

Потужна та швидка кислотосупресивна дія вже з перших хвилин

Стабільний контроль оптимального рівня рН протягом 24 годин



ШВИДКІСТЬ ВИРІШУЄ ВСЕ!



**ЗНОВУ
в
УКРАЇНІ!**



Мега Лайфсайенсиз
Паблік Компані ЛТД

РП МОЗ України № UA4467/01/01 від 01.03.2011 р.
РП МОЗ України № UA/4467/01/02 від 01.03.2011 р.

Інформація призначена для лікарів
для використання у професійній діяльності

М.А. Бичков, д. мед. н., професор кафедри терапії № 1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: шляхи вдосконалення діагностики та лікування

На сьогодні гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найбільш поширених патологій у структурі кислотозалежних захворювань. Так, захворюваність на ГЕРХ у світі становить 5 випадків на 1000 населення на рік. Згідно з результатами статистичних досліджень, проведених у різних країнах, ГЕРХ діагностують у 10-40% дорослого населення, причому захворюваність на ГЕРХ непинно зростає [3]. В Україні на ГЕРХ страждає 10-15% дорослого населення [4]. Значення ГЕРХ визначається не тільки її поширеністю, а й часто тяжким прогресуючим перебігом, наявністю як типових симптомів, що значно погіршують якість життя пацієнтів, так і нетипових клінічних проявів, що перешкоджають діагностиці ГЕРХ [1, 6].



М.А. Бичков

За Монреальським консенсусом-2006, ГЕРХ — це стан/хвороба, що розвивається, коли рефлюкс шлункового вмісту викликає симптоми, які спричиняють неспокій і/або ускладнення [10]. Механізми, які відповідають за розвиток ГЕРХ, є багатфакторними і до кінця не вивченими. Результати останніх фундаментальних досліджень дозволяють констатувати, що патогенез ГЕРХ включає порушення функції шлунка, дисфункцію антирефлюксного бар'єра, розлади автономної нервової системи, порушення стравохідного транзиту та кліренсу [1].

До безпосередніх патогенетичних механізмів появи рефлюксів і розвитку езофагіту належать недостатність замикального механізму кардії, погіршення стравохідного кліренсу, зниження резистентності слизової оболонки нижньої частини стравоходу [4]. Порушення вторинної перистальтики стравоходу, зниження продукції слини і вмісту бікарбонатів посилюють негативний вплив рефлюксату на слизову оболонку стравоходу. Негативну роль відіграють також порушення моторної функції шлунка, дуоденостаз, підвищення внутрішньочеревного тиску до рівня, що перевищує тиск нижнього стравохідного сфінктера [8].

Зменшення кількості та якості слини, що виробляється слинними залозами і, відповідно, проковтується, знижує ступінь нейтралізуючої дії на мікрокапельки кислоти, що потрапляє до стравоходу. Ці зміни у слинних залозах можуть бути зумовлені віком, курінням, застосуванням антихолінергічних засобів, різними захворюваннями. Зменшення кількості слини компенсується виникненням у стравоході вторинних перистальтичних хвиль. Однак динамічне вивчення моторики стравоходу показало, що ці хвилі мають незначний вплив на стравохідний кліренс [8].

Лікування ГЕРХ має бути спрямоване на зменшення рефлюксу та негативних властивостей рефлюксату, поліпшення стравохідного кліренсу і захист слизової оболонки стравоходу [5]. Згідно з Пштадськими рекомендаціями з лікування ГЕРХ (2008) метод лікування і його тривалість залежать від виявленої патології. Незважаючи на широкий спектр етіопатогенетичних ланок формування ГЕРХ, провідним напрямом у лікуванні типових і атипичних форм захворювання та його ускладнень визнано кислотосупресивну терапію. Одним з найбільш ефективних антисекреторних препаратів для лікування хворих на ГЕРХ є інгібітори протонної помпи (ІПП). Тривалість терапії залежить від ступеня ушкодження слизової оболонки стравоходу [9]. Так, за множинних ерозій стравоходу (стадії В-Д за Лос-Анджелеською класифікацією), а також за наявності ускладнень ГЕРХ курс лікування становить не менше 8 тижнів. Однак підвищення ефективності лікування ГЕРХ кислотосупресивними препаратами за рахунок збільшення дозування препарату і тривалості терапії призводить до появи небажаних явищ, які зумовлені тривалою кислотосупресією. Це, насамперед, порушення всмоктування кальцію, заліза й цинку. Також відомо, що кислотосупресивна терапія не усуває порушення моторно-евакуаторної функції органів езофагогастроудеальної та жовчовидільної систем, гіперчутливість стравоходу і цитотоксичний вплив на слизову оболонку стравоходу компонентів рефлюксату. Недостатня ефективність антисекреторних препаратів у пацієнтів із симптомами ГЕРХ також пов'язана з порушенням очищення (кліренсу) стравоходу від агресивних складників рефлюксату, збільшенням тривалості його негативного впливу на стравохід [3].

Таким чином, сучасні погляди на патогенез ГЕРХ та її ускладнення спонукають до пошуку нових комплексних підходів як до діагностики, так і до лікування й оцінки його ефективності.

Метою дослідження було проаналізувати результати лікування пацієнтів з ГЕРХ рабепразолом за показниками динаміки клінічної картини, добового внутрішньостравохідного рН-моніторингу та вмістом іонів кальцію у слині та шлунковому соку.

Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 23 хворих на ГЕРХ (11 чоловіків і 12 жінок, середній вік становив 34,4±3,5 року). Усім хворим до та після лікування проводили анкетування за допомогою модифікованої анкети Лікерта, ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового каналу, рН-моніторинг слизової оболонки дистального відділу стравоходу, визначення вмісту іонів кальцію слини та шлункового соку.

Під час анкетування визначали типові (печія, відрижка кислим) для ГЕРХ скарги. Критеріями ендоскопічних змін стравоходу були: зйняття «розетки» кардії, почервоніння слизової оболонки і/або закидання шлункового і дуоденального вмісту в нижній відділ стравоходу, ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки стравоходу (за Лос-Анджелеською класифікацією, 1994). Добовий рН-моніторинг здійснювався за допомогою комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки мобільним ацидографом. Після калібрування рН-електрод пропускали через нижній носовий хід і розміщували на 5 см вище від нижнього стравохідного сфінктера (попередньо ендоскопічно визначали відстань від рідців до кардії). За тиждень до проведення рН-моніторингу хворим відміняли ІПП та антацидні препарати. Вміст кальцію у слині та шлунковому соці вимірювали за допомогою кальцій-чутливого барвника арсеназо III. Нормальні значення рівня кальцію у слині та шлунковому соку людини встановлені на 22 майже здорових добровольцях. У дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями ротової порожнини, які могли б впливати на показники кальцію. Також перед проведенням діагностичних заходів уточнювали відсутність клінічних симптомів мальабсорбції, біохімічних ознак ниркової чи печінкової недостатності.

Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з такими ознаками: наявність печії (за даними анкетування) та/або патологічних змін при добовому рН-моніторингу — для неерозивної форми, ерозивний езофагіт А-Д стадії (за Лос-Анджелеською класифікацією, 1994) — для ерозивної форми [7].

Лікування: препарат рабепразол (Барол) 20 мг 1 капсула на добу протягом 4 тижнів з переходом на прийом препарату у режимі «на вимогу».

Комп'ютерну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0. Статистично достовірними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дані щодо динаміки клінічних проявів наведено в таблиці 1. Основною скаргою хворих на ГЕРХ була печія — 82,6% випадків, 69,6% пацієнтів мали регургітацію кислим, 60,9% постійно відчували неприємний кислий присмак у роті.

Як видно з таблиці 1, через 7 днів від початку прийому препарату скарги на печію залишилися тільки у 2 (8,7%) пацієнтів, ще двоє осіб скаржилися на незначну регургітацію кислим і неприємний присмак у роті. Однак після завершення лікування (через 4 тижні) у хворих були повністю відсутні клінічні прояви ГЕРХ. Отриманий результат свідчить про те, що рабепразол є ефективним у лікуванні хворих на ГЕРХ. Пацієнти відзначали добру переносимість рабепразолу та швидке усунення печії. Побічної дії, пов'язаної з прийомом препарату, не виявлено. Таким чином, рабепразол сприяє ефективному пригніченню хлористоводневої кислоти в досить короткі терміни, а разовий прийом препарату поліпшує комплаєнс пацієнта.

Клінічні прояви	До лікування, n (%)	Через 7 днів лікування, n (%)	Після завершення лікування, n (%)
Печія	19 (82,6%)	2 (8,7%)	—
Відрижка кислим	16 (69,6%)	1 (4,4%)	—
Неприємний кислий присмак у роті	14 (60,9%)	1 (4,4%)	—

Параметр	До лікування (n=23)	Після лікування (n=23)
Загальний % часу з $pH \leq 4,0$	26,8	4,4*
Кількість епізодів з $pH < 4,0$	32,4±0,1	4,3±0,1*
Середнє значення рН	3,3±0,1	4,5±0,2*

*Примітка: $p < 0,05$.

Відповідно до результатів ендоскопічного обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового каналу, ерозивна форма ГЕРХ (стадія А за Лос-Анджелеською класифікацією) діагностована у 3 (13,0%) хворих, неерозивна форма — у 20 (86,9%) пацієнтів.

Вивченню показники добового рН стравоходу до і після лікування у хворих на ГЕРХ. Дані наведено в таблиці 2.

Як можна побачити з наведених даних, показники внутрішньостравохідного рН у хворих на ГЕРХ після проведення лікування також нормалізувалися. Отримані результати підтверджують позитивну клінічну динаміку після застосування рабепразолу.

У попередніх дослідженнях було встановлено статистично достовірне зниження рівня іонізованого кальцію в слині у хворих на ГЕРХ порівняно зі здоровими особами [2]. Тому актуальним є вивчення змін концентрації кальцію у слині та шлунковому соку до і після лікування антисекреторними препаратами, що дозволить диференційовано підходити до діагностики та лікування таких пацієнтів.

Проаналізовано вміст іонізованого кальцію у слині та шлунковому соку пацієнтів з ГЕРХ до та після лікування. Встановлено, що у пацієнтів з ГЕРХ достовірно знижується рівень іонізованого кальцію у слині (до 0,28 ммоль/л у групі з ерозивною формою ГЕРХ та до 0,43 ммоль/л серед осіб з неерозивною ГЕРХ проти 1,03 ммоль/л у контролі) та шлунковому соку (до 0,17 ммоль/л у групі з ерозивною формою ГЕРХ та до 0,36 ммоль/л серед осіб із неерозивною ГЕРХ проти 1,19 ммоль/л у контролі; $p < 0,05$). Виявлено, що для інтенсивності такої зміни характерний прямопропорційний зв'язок зі ступенем патологічних змін у стравоході.

Після проведеного лікування встановлено достовірне підвищення вмісту іонізованого кальцію у слині, що, ймовірно, може свідчити про покращення хімічного кліренсу стравоходу. Таким чином, динаміка показників кальцію слини може бути ефективним неінвазивним методом оцінки лікування ГЕРХ.

Висновки

1. Рабепразол виявив позитивний клінічний ефект без побічних впливів у хворих на ГЕРХ.
2. Рабепразол достовірно знижує прояви гастроезофагеального рефлюксу, за даними добового рН-моніторингу, нормалізуючи рН дистального відділу стравоходу.
3. Встановлено нормалізацію рівня іонізованого кальцію у слині після проведеного лікування.

Література

1. Бабак О.Я. Гастроезофагеальна рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3 (65). — С. 32-38.
2. Бичков М.А. Патогенетичні механізми розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / М.А. Бичков // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2014. — № 3 (67). — С. 58-63.
3. Драгомирецкая Н.В. Эволюция в понимании патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и путей совершенствования ее терапии / Н.В. Драгомирецкая // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 3(89). — С. 81-88.
4. Мішук В.Г. Рівень гастрину в крові у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та характер езофагеальних рефлюксів / В.Г. Мішук, В.Б. Бойчук // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 16-21.
5. Фролова-Романюк Е.Ю. Эффективность лечения гастроезофагеальной рефлюксной хвороби на тлі цукрового діабету 2 типу / Е.Ю. Фролова-Романюк // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 6 (88). — С. 29-32.
6. Харченко Н.В. Применение препаратов альгиновой кислоты в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н.В. Харченко, Д.Т. Джанилидзе, И.С. Марухно, О.М. Герасименко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 2 (76). — С. 47-51.
7. Шептулин А.А. Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 4. — С. 23-27.
8. Шербинина М.Б. Современные патфизиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оптимизация терапии // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 6 (74). — С. 76-83.
9. Tytgat G.N.J. Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy / G.N.J. Tytgat, J. Janssens, J. Reynolds, M. Wienbeck // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 8. — P. 603-611.
10. Vakil N. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence Based Consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900-1920.

О.Ю. Белоусова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последилового образования

Особенности функционального запора у детей раннего возраста



О.Ю. Белоусова

У детей часто возникают нарушения или затруднения актов дефекации, наиболее распространенным из которых является запор. Разнообразные расстройства стула вызывают тревогу родителей и привлекают внимание педиатров уже с первых дней жизни ребенка. У новорожденных они обусловлены в первую очередь периодом активной адаптации организма к внешним условиям, который тесно связан с характером физиологических отклонений. Вследствие этого какие-либо нарушения нормальных физиологических актов, в частности дефекации, негативно влияют на рост и развитие детского организма, существенно сказываясь на качестве жизни как самого ребенка, так и его семьи. За первое десятилетие XXI века только в США частота встречаемости запоров среди всего населения увеличилась в 4 раза, причем наибольшее число обращений к врачу приходится на детей в возрасте до 15 лет. Пациентам с диагнозом запор было выписано 5,4 млн рецептов, что свидетельствует о растущей актуальности данной проблемы среди детей всего мира [4].

Каждый седьмой житель нашей планеты испытывает затруднения при дефекации. Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 5 до 21% взрослой популяции (в среднем 14%) страдают запорами, хотя к врачу обращаются только 3-5% [17]. По данным детских гастроэнтерологов, хроническим запорам подвержено около 70% детского населения [2, 18], однако следует отметить, что подлинная частота запоров у детей остается невыясненной, поскольку не все случаи заболеваний регистрируются из-за невысокой обращаемости родителей, особенно на начальном этапе заболевания. Не расценивая запоры у ребенка как заболевание, родители самостоятельно применяют клизмы, слабительные препараты и обращаются к врачу только при возникновении серьезных проблем. Это нередко приводит к усугублению запора, нарушениям пищеварительного процесса и даже развитию тех или иных осложнений. Существующее мнение, что дети «перерастают» проблему запоров, не подтверждается длительными наблюдениями: у 30-52% детей симптомы сохраняются в течение последующих 5 лет, около 25% продолжают страдать запорами во взрослом возрасте. По мнению ряда авторов [5, 10, 15, 16], значительная распространенность данного заболевания среди взрослого населения во многом обусловлена недостаточным вниманием педиатров к проблеме хронического запора у детей.

Несмотря на очевидную высокую социальную значимость и чрезвычайно широкую распространенность данной патологии, по сей день педиатры разных стран мира не могут не только дать единое определение данному состоянию, но и даже четко установить, какую же кратность дефекаций считать нормальной, а какую — патологической. Связано это прежде всего с возрастными и индивидуальными особенностями дефекации, а также с тем, что характер и частота испражнений напрямую зависят от типа вскармливания ребенка.

Нельзя отрицать тот факт, что особое беспокойство родителям причиняют запоры именно у грудных детей, причем такие дети далеко не всегда своевременно получают врачебную помощь. Во многом это связано с тем, что само понятие «запор» многие родители и даже педиатры понимают по-разному. Одни считают запором затруднение акта дефекации или слишком плотную консистенцию кала даже при ежедневном стуле, другие — нерегулярный стул вне зависимости от его консистенции или небольшое количество фекалий при регулярной дефекации.

В широком смысле слова запор (*constipation; obstipacia*) — в дословном переводе «скопление» — представляет собой нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физической нормой или систематическом недостаточном опорожнении кишечника. В норме частота стула колеблется в значительных пределах (у детей имеются индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, кроме того, возможны случайные эпизоды кратковременной задержки стула) и зависит от многих факторов: у детей раннего возраста это прежде всего характер питания и питьевой режим.

Поэтому если у детей старше 3 лет частота дефекаций в норме должна быть не менее 2 раз в неделю, а задержку опорожнения кишечника более чем на 36 ч уже следует рассматривать как склонность к запору,

то у детей первых 3 лет (особенно первого года) жизни частота стула по-прежнему варьирует в достаточно широких пределах.

В настоящее время принято считать, что при искусственном вскармливании частота стула в норме должна быть не более и не менее 1 р/сут, тогда как при естественном вскармливании, особенно в первые месяцы жизни ребенка, она может составлять 1 раз в несколько дней или совпадать с числом кормлений (но не превышать 6 р/сут). В дальнейшем, по мере взросления, кратность стула постепенно уменьшается, и ко времени введения прикорма (т.е. при достижении ребенком 6 мес) дефекация осуществляется обычно 1-2 р/день.

При этом следует помнить, что частота стула не может быть единственным и достаточным критерием запора. Более того, на сегодняшний день наиболее важным фактором, определяющим понятие «запор», считают не число дефекаций, а полноту опорожнения кишечника — в случае неполного, неэффективного опорожнения запор диагностируют даже при соответствующей возрасту частоте дефекаций.

Редкая же дефекация не считается патологией при полном опорожнении кишечника, обычной консистенции кала, отсутствии признаков хронической интоксикации и нутритивной недостаточности, рвоты и срыгиваний, других признаков заболевания, удовлетворительном физическом развитии и сохранном аппетите. Проведенная А. Koch и соавт. [7] оценка чувствительности симптомов для разных вариантов хронического запора подтвердила важность чрезмерного натуживания как наиболее чувствительного признака запора (чувствительность 94%). Наиболее существенными вспомогательными критериями запора были определены ощущение незавершенной дефекации и плотный комковатый кал. К похожему выводу пришли и международные эксперты, участвовавшие в формулировании Римских критериев III: в дополнение к их определениям функционального запора был включен важный тезис о том, что о запоре говорят даже в случаях ежедневной дефекации, если она сопровождается болезненными ощущениями, натуживанием, изменением характера стула (большой диаметр фекаломы, фрагментированный кал).

Таким образом, если нормальный стул ребенка, находящегося на естественном вскармливании, имеет кашицеобразную консистенцию, то при запоре у детей раннего возраста отмечаются изменения характера стула, а также болезненные ощущения, натуживание, плач и беспокойство при акте дефекации. У большинства детей встречаются все эти признаки, однако некоторые из них могут отсутствовать или встречаться эпизодически. Все эти симптомы сами по себе неприятны, беспокоят ребенка и его родителей, влияют на сон, поведение и аппетит и, безусловно, требуют устранения. Это следует иметь в виду, так как в последние годы в литературе появились сообщения (правда, относящиеся к запорам у взрослых), которые пытаются опровергнуть возможность кишечной интоксикации при хроническом запоре [4, 9]. Авторы основываются на том, что токсины, всасываемые из кишечника, никогда не были выявлены и нет возможности экспериментально подтвердить их наличие. Исходя из этого, они делают вывод, что

регуляция стула зачастую не является необходимостью. С точки зрения педиатрии такое суждение представляется неверным. Во-первых, хронические запоры, в особенности продолжающиеся более нескольких суток, всегда сопровождаются проявлениями хронической неспецифической интоксикации (вялостью или беспокойством, отсутствием аппетита, головной болью), которые невозможно связать с другими причинами. Во-вторых, даже если выраженные проявления интоксикации отсутствуют, при хроническом запоре отмечаются симптомы, связанные с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника: прежде всего абдоминальная боль. Устранение болезненных ощущений при хроническом запоре необходимо в любом возрастном периоде, особенно у детей раннего возраста, вне зависимости от наличия или отсутствия проявлений кишечной интоксикации, которых, по мнению некоторых авторов, при запорах быть не должно.

Несмотря на то что современная Международная классификация заболеваний (МКБ-10) под рубрикой K.059.0 выделяет запор в качестве самостоятельной нозологической формы, правильнее говорить о симптомокомплексе хронического запора [12], так как он обуславливается различными этиологическими факторами, имеет разные механизмы развития, нередко является лишь одним из симптомов какого-либо заболевания и требует дифференцированных подходов к коррекции. Это определяет необходимость выяснения в каждом конкретном случае причины возникновения запора и выделение его основных характеристик (параметров).

Общепринятым считается мнение, что в детском возрасте основной причиной ненормальной работы толстой кишки (редких самостоятельных дефекаций или их отсутствия) являются функциональные запоры, то есть нарушения регуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Об этом свидетельствует и официальная статистика Американской ассоциации педиатров, согласно которой у 95% детей с запорами органическая патология отсутствует [16].

Кроме того, многие этиологические факторы функциональных нарушений ЖКТ у детей 1-го года жизни тесно связаны с анатомо-физиологическими особенностями его развития. Так, за этот период рост ребенка увеличивается в среднем на 25 см, что сопровождается определенными клиническими симптомами, формированием физиологической долихосигмы, одним из проявлений которой является предрасположенность к запору.

Наши многолетние наблюдения за детьми, страдающими нарушениями акта дефекации, подтверждают, что в подавляющем большинстве случаев хронические запоры у детей раннего возраста носят алиментарный характер и связаны с нарушениями моторно-эвакуаторной функции толстой кишки в результате дискоординации тонических и пропульсивных сокращений стенки кишечника [12, 13, 14]. Такая дискоординация может быть как спастической (протекать по типу гипермоторной дискинезии, т.е. сопровождаться выделением фрагментированного плотного «овечьего» кала и схваткообразной болью в животе), так и гипокинетической (по типу гипомоторной дискинезии, сопровождающейся формированием фекаломы

диаметром, значительно превышающим диаметр анального сфинктера, и ноющей разлитой болью). Факторы риска развития функциональных запоров у детей раннего возраста различны и при естественном вскармливании чаще всего связаны с неправильным режимом и характером питания кормящей матери, а в случаях искусственного вскармливания — с быстрым одномоментным переходом на него, недостаточным поступлением воды в организм, форсированным переходом с одной смеси на другую и использованием молочных смесей с малоадаптированным жировым компонентом.

Диагноз функционального запора в соответствии с Римскими критериями III (Функциональный запор, G7) устанавливается для детей до 4 лет при проявлении в течение месяца не менее двух из следующих признаков:

- два или менее опорожнений кишечника в неделю;
- по крайней мере один эпизод недержания кала в неделю после приобретения гигиенических навыков;
- эпизоды задержки дефекации;
- болезненное опорожнение кишечника или твердые испражнения типа 1 или 2 по Бристольской шкале;
- большое количество фекальных масс в прямой кишке;
- образование каловых камней, затрудняющих дефекацию.

Наличие перечисленных признаков обычно сопровождается раздражительностью, снижением аппетита и/или чувством раннего насыщения. Указанные признаки исчезают немедленно после акта дефекации. Разумеется, необходимо подчеркнуть, что эти критерии могут применяться только в тех случаях, когда не выявляются структурные или биохимические изменения, способные объяснить кишечное расстройство [6, 9].

Помимо общеизвестной Бристольской шкалы, при помощи которой в настоящее время принято определять характер стула, существует Амстердамская шкала оценки стула — шкала Беккали, которая специально разработана для детей раннего возраста и описывает количество стула (по 4 пунктам), его консистенцию (по 4 пунктам) и цвет (по 6 категориям). Шкала удобна для применения как у доношенных, так и у недоношенных детей [1]. Согласно этой шкале, частота стула у детей считается нормальной, если в возрасте до 4 мес происходит 1-7 актов дефекации в сутки, от 4 мес до 2 лет — 1-3, в возрасте старше 2 лет допускается норма от 2 р/день до 1 раза в 2 дня.

На наш взгляд, разделение запоров на функциональные и органические является наиболее значимым параметром классификации хронического запора, предложенной нами еще в 2001 г. [11]. Причем такое разграничение не только является определяющим с точки зрения понимания механизма развития процесса, но и служит ориентиром (критерием) для разработки принципов дифференцированной терапии.

Органические запоры обусловлены непосредственно структурной патологией кишечника и связаны либо с врожденными (приобретенными) аномалиями развития или положения толстой кишки («внутрипросветные» — болезнь Гиршпрунга и другие формы нейрональной интестинальной дисплазии; дис- и гипоганглиоз; синдром Пайра; аномалии ротации и фиксации кишечника, идиопатический мегаколон и мегаректум; свищевые формы атрезии прямой кишки; изолированная гипертрофия внутреннего анального сфинктера, аномальная фиксация толстой кишки эмбриональными тяжами), либо с аноректальными аномалиями и заболеваниями («внепросветные» запоры — геморрой; анальная трещина, опухоли, стриктуры, приводящие к нарушению проходимости толстой кишки, в том числе при стенозирующей форме болезни Крона, спаечной болезни). В противоположность им функциональные запоры обусловлены не структурными поражениями кишечника (анатомические дефекты кишки отсутствуют), а нарушениями механизмов регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Совершенно очевидно, что и подходы к терапии, и объем диагностических исследований при функциональных и органических запорах у детей являются если не принципиально разными, то, во всяком случае, имеющими свои особенности.

Очень большую роль играет оценка двигательных нарушений толстой кишки, которые определяют не только клинические проявления заболевания, но и принципы проводимой терапии. Двигательные нарушения обычно ограничиваются оценкой состояния кинетики и подразделяются на гипомоторные (гипокинетические), гипермоторные (гиперкинетические) и смешанные. Однако такая оценка часто оказывается недостаточной, поскольку не включает характеристику исходного тонуса кишки (гипотония, гипертония, нормотония). Проведенные нами исследования [12] свидетельствуют о том, что двигательные нарушения при хроническом запоре носят обычно сочетанный характер в виде дискинезий и дистоний, наблюдающихся в разных вариантах с преобладанием гипотонической дистонии и гипокинетической дискинезии. Поэтому мы считаем целесообразным выделить 4 основных типа двигательных нарушений при хроническом запоре, отражающих как состояние кинетики, так и тонус толстой кишки: гиперкинетическая дискинезия — гипертоническая дистония, гиперкинетическая дискинезия — гипотоническая дистония, гипокинетическая дискинезия — гипертоническая дистония, гипокинетическая дискинезия — гипотоническая дистония. Такой подход делает более обоснованным назначение прокинетики при замедлении двигательной функции и ослаблении тонуса кишки и кишечных спазмолитиков — при усилении моторики и кишечной гипертонии.

Следующей важной категорией классификации является преимущественная топография запора — кологенные или проктогенные. Такое разделение, на наш взгляд, вполне оправданно, несмотря на то что в ряде случаев запор может носить колопроктогенный характер. Отражая локализацию процесса, эти термины в значительной степени определяют и механизм развития запора — замедление пассажа по толстой кишке при кологенных и нарушение акта дефекации при проктогенных запорах. Различный генез определяет особенности клинического течения и принципы коррекции кологенных и проктогенных запоров, разумеется, с учетом других характеристик — наличия или отсутствия органики и характера тонуса и моторики.

Таким образом, несмотря на безусловное превалирование функциональных запоров, особенно в раннем детском возрасте, первоочередной этап диагностики направлен на выявление возможных «механических» или органических причин запора. Кроме того, необходимо помнить, что даже те запоры, которые изначально манифестировали как функциональные, при неадекватной коррекции могут «перерождаться» в органическую патологию. Так, у 35% девочек и у 55% мальчиков в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих запорами, формируется анальная инконтиненция (энкопрез), что приводит к их социальной дезадаптации. Несмотря на то что в 95% случаев хронический запор изначально носит функциональный характер и может быть купирован немедикаментозными методами, позднее обращение за медицинской помощью, нежелание пациента менять характер питания и двигательной активности, низкая комплаентность пациентов к терапии приводят к декомпенсации и формированию органической патологии толстой кишки [12].

В идеале клиническое обследование детей с запорами должно быть комплексным, при этом направление исследований, содержание которых определяется в каждом конкретном случае, должно быть от простых к более сложным. Важнейшим диагностическим приемом при осмотре ребенка с хроническим запором является поверхностная ориентировочная и глубокая скользящая пальпация живота. При пальпации живота необходимо установить наличие болезненности по ходу толстой кишки или только сигмовидной ее части, обратить внимание на спазмированность сигмы, наличие урчания по ходу толстой кишки.

Особенно информативной является пальпация сигмовидной кишки, которая при хроническом запоре часто заполнена каловыми массами, иногда спазмирована, чувствительна или болезненна при пальпации. Урчание свидетельствует о наличии в сигме жидкого содержимого и газов. Утолщение стенки кишки, усиление и учащение ее перистальтики, болезненность при пальпации связаны с сопутствующим запору воспалительным процессом. При наличии фиброзных изменений или новообразований кишка может стать бугристой. Сращения или рубцовые изменения в брыжейке ограничивают подвижность сигмовидной

кишки, а при врожденных аномалиях развития, удлинении кишки и ее брыжейки подвижность увеличивается, что иногда затрудняет обнаружение сигмы в ее обычном месте.

Перкуссия кишечника у детей применяется значительно реже. У здорового ребенка над областью живота определяется перкуторный звук различных оттенков. Усиление тимпанического звука отмечается при метеоризме, притупление — над петлями кишечника, переполненными каловыми массами при запоре, однако последнее свойственно лишь при прилегании кишечника непосредственно к передней стенке живота. Аускультация дает возможность исследовать двигательную функцию кишечника. У здорового ребенка через 5-7 ч после еды в зоне проекции слепой кишки выслушиваются ритмические шумы. Усиленная перистальтика кишечника обычно наблюдается при механической непроходимости; при энтероколитах она может сочетаться с громким урчанием.

Накопленный клинический опыт и научные исследования позволяют утверждать, что хорошо собранного анамнеза и тщательно проведенного клинического осмотра ребенка (который помимо визуального осмотра и пальпации должен обязательно сопровождаться ректальным пальцевым исследованием и осмотром перианальной области) обычно достаточно, чтобы исключить органическую причину запора [12, 15]. В этой ситуации нет необходимости проводить сложный комплекс обследований и лабораторных анализов, прежде чем начинать лечение. Только при отсутствии улучшения на фоне проводимой традиционной терапии или в атипичных случаях с тревожными клиническими симптомами (наличие патологических примесей, таких как кровь и слизь, к каловым массам; вздутие кишечника (при хроническом запоре увеличенный в объеме живот позволяет предположить органическую природу заболевания — болезнь Гиршпрунга, целиакию, тогда как отсутствие увеличения живота свидетельствует о функциональных нарушениях дефекации); метеоризм; субфебрилитет; другие внекишечные проявления, включая расчесы, пигментные пятна, аллергические высыпания, ангулиты, ангулярные стоматиты) показаны дальнейшие исследования, из которых базовыми являются копрограмма, клинический анализ крови, в ряде случаев — изучение микробного пейзажа кишечника. К инструментальным исследованиям — ультразвуковое исследование толстой кишки, ректоскопия, ирригография, колоноскопия, морфологическое исследование слизистой оболочки кишечника, электроколография, баллонографическая компьютеризированная многоканальная манометрия, колонопроктодефекография, электромиография — прибегают лишь в отдельных случаях по строгим показаниям [14, 15]. Однако если вероятность наличия органической патологии, порока или аномалии развития очень велика, такое специализированное комплексное обследование, включающее в первую очередь ирригографию как один из самых информативных методов выявления структурных изменений толстой кишки, позволяющих определить ее диаметр, наличие илеоцекального рефлюкса, длительную задержку жидкости, состояние контуров и гаустр, должно быть проведено незамедлительно.

Таким образом, диагноз хронического запора устанавливается клинически, а параклинические исследования имеют своей целью выявить только его причину: наличие органической патологии кишечника и (или) аноректальной зоны, воспалительные заболевания толстой кишки, а также оценить функциональное состояние толстой кишки и состав кишечного биоценоза.

В основе профилактики хронических запоров лежит прежде всего сбалансированное, рациональное, соответствующее возрасту ребенка питание и воспитание культуры гигиенических навыков, в том числе акта дефекации. Именно от этих параметров зависит нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта и, как следствие, нормальные физиологические отправления организма. Причем реализация этих условий должна начинаться сразу же после рождения ребенка.

Чтобы предотвратить развитие запора у грудного ребенка, следует как можно дольше сохранять грудное вскармливание. Общеизвестно, что материнское

Продолжение на стр. 66.

Особенности функционального запора у детей раннего возраста

Продолжение. Начало на стр. 64.

молоко — наиболее подходящий для питания ребенка первых месяцев жизни продукт, уникально адаптированный к его потребностям. Необоснованная замена грудного молока адаптированной молочной смесью или, что еще хуже, неадаптированными продуктами на основе коровьего (козьего) молока, может быть чревата не только нарушением адаптации пищеварительного тракта ребенка и манифестациями atopических реакций, но и формированием функционального запора. Причиной замедления моторики кишки может быть как непосредственно состав адаптированной молочной смеси (повышенный уровень белков по отношению к углеводам, соотношение кальция и фосфора, неадаптированный или частично адаптированный жировой компонент), так и аллергия на белки коровьего молока (БКМ). В последнем случае запоры могут возникать и в период грудного вскармливания при употреблении матерью продуктов, содержащих неадаптированный белок коровьего (козьего) молока. По патогенетическому механизму БКМ-индуцированные запоры относят к типично функциональным, связанным с нарушением слизистого образования в толстой кишке, что приводит к замедленному пассажу каловых масс в дистальном направлении. Морфологической основой этой патологии является лимфоцитарная инфильтрация, гипертрофия лимфоидной ткани, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки с интраэпителиальными «эозинофильными абсцессами» [3].

Для нормального развития здоровому ребенку первого полугодия жизни вполне достаточно материнского молока, поэтому не следует стремиться к раннему (до 6 мес) введению прикорма. Это нерационально в связи с функциональной незрелостью желудочно-кишечного тракта; ранний прикорм может снижать частоту и интенсивность сосания и, как следствие, выработку грудного молока. При таких условиях вводимый прикорм будет не столько дополнять грудное молоко, сколько частично замещать его, что физиологически неоправданно. Кроме того, преждевременное введение прикорма может вызвать у ребенка запор и другие нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта — замедление моторики кишечника при ранней смене качественного состава питания в основном обусловлено ферментативной, регуляторной и моторной морфофункциональной незрелостью органов пищеварительного тракта у детей первого полугодия жизни. В то же время нерационально и слишком позднее введение прикорма (значительно позже полугодия), так как впоследствии у ребенка могут возникнуть проблемы с адаптацией организма к твердой пище, что тоже будет косвенно способствовать формированию алиментарных запоров.

Независимо от типа вскармливания (естественное, искусственное, смешанное) в течение первого года жизни ребенка, кормление грудью (или смесью) по требованию должно продолжаться с такой же частотой и интенсивностью, как и в период исключительного грудного вскармливания, и грудное молоко или адаптированная смесь должны оставаться главным источником жидкости, пищевых веществ и энергии.

Чрезвычайно важен и рациональный подбор продуктов, рекомендуемых в качестве первого прикорма. Первой предложенной ребенку пищей должны быть размятые в пюре продукты, состоящие из одного ингредиента, без добавления сахара, соли или острых приправ. Оптимальным, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, считается введение в качестве первого прикорма злаков (традиционные злаковые продукты, не содержащие глютен, — гречка, кукуруза, овес; рис, а тем более манная крупа, детям с функциональными запорами на первом году жизни крайне не рекомендуются) или овощного пюре (из кабачка, брокколи, цветной капусты, картофеля, тыквы, белокочанной капусты, моркови, позднее — томатов и зеленого горошка), причем для размягчения в них можно добавлять грудное молоко или детскую адаптированную смесь. В овощное пюре также рекомендуют добавлять 2-3 капли нерафинированного растительного масла.

Спустя 3-4 недели после введения в рацион ребенка овощей и каш рекомендуют начинать давать ему фрукты и мясо (предпочтительно индейки и кролика как наименее аллергенные сорта): постепенно, внимательно наблюдая за реакцией ребенка и соблюдая очередность вводимых продуктов. Детям, страдающим функциональными запорами, как и остальным детям первого года жизни (согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 20.03.2008 № 149), не рекомендуется раннее введение в рацион соков (их следует начинать давать уже после того, как в рацион введены все остальные продукты прикорма, то есть по достижении 12-месячного возраста) и молочных продуктов, особенно творога (лишенного балластных веществ высокобелкового продукта). Кроме того, вопреки распространенному мнению, что кисломолочные продукты способствуют облегчению дефекации, не следует слишком рано их вводить. Особенно это касается кефира, который потенциально может увеличить опасность развития метаболического ацидоза вследствие избыточного содержания белка и высокого содержания аминокислот, а также неспособности почек экскретировать полученные ионы водорода.

Любой новый продукт следует включать в рацион ребенка постепенно и с максимальной осторожностью, начиная с минимальных доз (несколько ложек с последующим докормом привычной едой — материнским молоком, смесью). Попытки форсировать введение продуктов обычно заканчиваются формированием стойкого и упорного запора и появлением других функциональных гастроинтестинальных расстройств. Следует помнить, что чем постепеннее вводится любой новый продукт, тем меньше риск возникновения дисфункции кишечника.

Ни в коем случае нельзя вводить одновременно несколько новых продуктов. Время адаптации должно быть тем длительнее, чем младше ребенок, и составлять в среднем 7-14 дней.

С достижением ребенком годовалого возраста постепенно уменьшают объем и частоту кормлений грудью, увеличивая количество твердой пищи и жидкости. По мере снижения потребности ребенка в грудном молоке уменьшается секреция его у матери, что обычно не вызывает беспокойства и позволяет со временем отказаться от кормления грудью. Следует отметить, что в связи с несомненной пользой грудного молока для растущего детского организма в целом и становления иммунной системы в частности в настоящее время ВОЗ советует сохранять грудное вскармливание как можно дольше — до 2 лет.

При невозможности грудного вскармливания, недостатке или полном отсутствии материнского молока приходится прибегать к назначению искусственных смесей.

Все выпускаемые смеси условно делятся на 3 категории: базисные (стартовые), следующие и нестандартные формулы. Базисные смеси, имеющие высокую степень адаптации, идеально подходят для вскармливания детей от рождения до полугодия, следующие предназначены, как правило, для детей второго полугодия жизни и старше, нестандартные — для вскармливания недоношенных детей или детей с гипотрофией. Переходить от одной смеси к другой необходимо только в том случае, когда возникает повод для серьезного беспокойства: например, масса тела ребенка перестает увеличиваться или нарушается характер стула. Любое изменение питания сопряжено с риском срыва адаптации, поэтому проблемы со стулом только усугубляются, когда родители начинают лихорадочно менять одну смесь на другую.

В настоящее время уже ни у кого не возникает сомнений, что разведенное цельное коровье молоко уступает современным адаптированным смесям и по качеству, и по степени адаптации белкового, углеводного, жирового компонентов, и по количеству аминокислот, витаминов, микроэлементов. Все эти продукты в ходе исследований подтвердили свое благоприятное воздействие на микрофлору кишечника и его выделительные функции. К тому же

существует множество так называемых специальных смесей, предназначенных для вскармливания недоношенных детей, детей с малой массой тела, детей с лактазной недостаточностью и пр. Так как для детей раннего возраста главным аллергеном служит белок коровьего молока, то основным принципом диетотерапии в этой группе является не только полное исключение коровьего молока и продуктов на его основе из рациона ребенка или матери, о чем уже было сказано выше, но и, в случаях искусственного вскармливания, использование заменителей грудного молока на основе частичного белкового гидролиза. Для терапии запоров, вызванных дисахаридазной недостаточностью (транзиторная лактазная недостаточность, распространенная среди детей первых месяцев жизни, приблизительно у 10% детей протекает с запорами вследствие спазма кишки, вызванного кислым pH содержимого толстой кишки), детям, находящимся на искусственном вскармливании, могут быть рекомендованы адаптированные молочные смеси с различным сниженным содержанием лактозы [13].

Особенно благоприятное действие на детей, склонных к запору, оказывают смеси, обогащенные пребиотиками — галактоолигосахаридами (ГОС) и фруктоолигосахаридами (ФОС).

Помимо того что пребиотические волокна вносят существенный вклад в формирование здоровой кишечной микрофлоры, улучшая трофику эпителиоцитов, они благоприятствуют нормализации перистальтической активности ЖКТ и способствуют формированию регулярного мягкого стула. Эксперты Комитета по питанию Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) в своем систематическом обзоре, посвященном изучению эффективности и безопасности дополнительного включения в состав молочных смесей пребиотиков (2011), отметили, что молочные смеси, обогащенные пребиотиками, достоверно снижают pH кишечного содержимого, увеличивают частоту опорожнения кишечника, смягчают каловые массы, увеличивают количество бифидобактерий и лактобацилл в составе кишечной микрофлоры, поэтому введение их в рацион ребенка, страдающего запорами функционального происхождения, должно начинаться как можно раньше.

Крайне важным вопросом в плане профилактики функциональных запоров также являются особенности жирового компонента, представленного в смесях. Известно, что и в грудном молоке, и в его заменителях примерно 45-50% энергии аккумулировано именно в жирах, которые в современных смесях содержатся в таком же количестве, как и в грудном молоке, но существенно отличаются от последнего профилем содержащихся жирных кислот. В грудном молоке основная насыщенная жирная кислота — пальмитиновая — находится в физиологичной бета-позиции прикрепления к молекуле триглицерида, тогда как обычные смеси часто содержат пальмитиновую кислоту в альфа-позиции, что имеет существенное значение для переваривания, абсорбции и последующего метаболизма жира. Если пальмитиновая кислота находится в альфа-позиции, то в кишечнике под действием панкреатической липазы она высвобождается, связывает кальций и образует нерастворимые жирно-кислые мыла, которые в дальнейшем выводятся из организма вместе с калом. При этом значительно снижается энергетическая ценность смеси, уменьшается всасывание жиров и кальция. Последнее приводит к нарушению минерализации костей, и кроме того, кальциевые мыла жирных кислот меняют консистенцию испражнений, существенно уплотняя и «цементируя» их, что нарушает перистальтику и обуславливает формирование функциональных запоров. В то же время пальмитиновая кислота, эстерифицированная в бета-позиции молекулы глицерина, эффективно поглощается энтероцитами слизистой оболочки кишок как моноглицерид без предварительного расщепления, не меняет консистенцию испражнений, способствует повышенному всасыванию кальция, необходимого

для минерализации костей, и используется как важный энергетический субстрат детского питания.

В настоящее время на рынке появились принципиально новые инновационные формулы — смеси, соответствующие рекомендациям ЕС относительно питания специального медицинского назначения, сочетающие в себе одновременно несколько функциональных компонентов, позволяющих решить проблему функциональных запоров у детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании. Такие смеси, не являясь лечебными, содержат все необходимые компоненты и в определенных пропорциях служат полноценным заменителем грудного молока. Кроме того, благодаря своему многофункциональному составу, они полностью соответствуют всем требованиям и рекомендациям ESPGHAN, предъявляемым к продуктам функционального питания, используемым для лечения и профилактики запоров:

- содержание частично гидролизованной молочной сыворотки;
- сниженное количество лактозы;
- комплекс ГОС/ФОС;
- содержание жиров с β -пальмитиновой кислотой.

За счет пребиотического комплекса ГОС/ФОС, содержащихся в таких смесях, с одной стороны, обеспечивается бифидогенный эффект и угнетается рост условно-патогенной и патогенной флоры, с другой — под воздействием микрофлоры из данных веществ образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые являются основным источником энергии для колоноцитов, что способствует закислению среды и стимулирует перистальтику, формируя мягкий, регулярный стул. Гидролизированный белок легче переваривается в пищеварительном тракте ребенка, уменьшает физиологические для детей раннего возраста кишечные колики. Бета-пальмитиновая кислота сокращает абсорбцию жира и снижает количество кальциевых солей жирных кислот, способствующих уплотнению каловых масс и замедлению перистальтических волн. Пониженное содержание лактозы препятствует сдвигу pH кишечника в кислую сторону и нормализует перистальтику.

Также не следует забывать о том, что существуют заменители грудного молока, обогащенные не ГОС/ФОС, а иным пребиотическим компонентом — лактулозой.

Лактулоза как идеальное слабительное для детей младшего возраста была впервые описана F. Mayerhofer и F. Retuely еще в 1959 г. С тех пор было проведено большое количество исследований, подтвердивших эффективность лактулозы при запорах. Механизм ее действия сводится к увеличению концентрации короткоцепочечных карбоновых кислот алифатического ряда, которые снижают внутрикишечный уровень pH и, как следствие, стимулируют моторику кишки и повышают осмотическое давление кишечного содержимого, что способствует задержке жидкости, разжижению хмуса, увеличению его объема и активизации перистальтики кишки. Определенное значение отводится увеличению биомассы сахаролитической микрофлоры, что также увеличивает объем кишечного содержимого. Именно на этих моментах «завязан» эффект лактулозы, которая, в отличие от других слабительных, одновременно корректирует два основных патофизиологических механизма запора: 1) стимулирует моторную активность толстой кишки; 2) увеличивает объем и размягчает кишечный хмус. При этом лактулоза, являясь синтетическим дисахаридом, близким к пищевым волокнам, не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку кишки, положительно влияет на состав кишечной микрофлоры и не вызывает привыкания.

После введения в рацион питания твердой пищи для профилактики запора необходимо, чтобы ребенок получал продукты, содержащие клетчатку (продукты растительного происхождения) и пищевые волокна (хлеб, мясо, орехи). Пища не должна быть механически, химически и термически щадящей, напротив, желательным включение в меню сырых овощей и фруктов, салатов, винегретов, грубых каш, овощных супов, блюд из мяса и птицы (лучше куском). При склонности к запору прежде всего следует попытаться восстановить нормальную работу кишечника за счет питания, используя продукты,

обладающие послабляющим действием: сырые овощи и фрукты, бахчевые (арбуз, дыню), морскую капусту, косточковые ягоды (сливу, вишню, абрикос), грубые рассыпчатые каши (овсяную, гречневую, кукурузную, перловую), хлеб из муки грубого помола (ржаной, с отрубями), растительное масло. Одновременно следует уменьшить употребление продуктов, обладающих крепящим действием (творог, рис, мучные изделия, чай, кофе, шоколад, какао). Возможно использование контраста температур: вслед за горячим блюдом целесообразно выпить стакан холодного сока, компота или минеральной воды. Для определения продукта, вызывающего затруднения стула у ребенка, полезно вести пищевой дневник, записывая все, что ребенок съедает ежедневно. Причиной запора может послужить избыточное количество молока или других молочных продуктов, бананов, риса, яблочного пюре. Следует максимально разнообразить меню ребенка, включая в него булочки из отрубей с изюмом, такие овощи, как морковь и сельдерей, в перерывах между приемами пищи — побольше яблок и груш, фруктовые и овощные салаты с добавлением растительного масла.

Тщательно сбалансированный рацион, включающий достаточное количество продуктов растительного происхождения и пищевых волокон, и соблюдение принципов рационального питания являются важнейшими условиями профилактики развития запора у детей любого возраста.

Диетическое питание должно сочетаться с правильным питьевым режимом. Потребление достаточного количества жидкости (не менее 1-2 л в сутки в зависимости от возраста) необходимо во все периоды роста и развития ребенка, но оно становится особенно важным, если ребенок получает в составе пищи отруби и продукты с высоким содержанием клетчатки. Жидкость способствует ее размягчению в кишечнике, что приводит к образованию мягкого, легко выходящего кала. Особенно показаны при хроническом запоре минеральные воды, содержащие высокое количество магния.

Следует помнить, что одной из важных причин развития запора является гиподинамия и связанная с ней мышечная гипотония. Необходимо нормализовать двигательный режим ребенка. Здоровый ребенок должен быть активным, полезны пешие прогулки, бег, плавание, из пассивных нагрузок — общий массаж, способствующий укреплению мышц, который особенно показан детям с мышечной гипотонией и замедленным формированием рефлексов. Детям старшего возраста назначают лечебную физкультуру, направленную на укрепление мышц брюшного пресса.

У детей первых месяцев жизни еще слабо развит рефлекс на опорожнение кишечника, что способствует развитию запора. С целью стимуляции рефлекса на дефекацию целесообразно незадолго до кормления провести легкий (в течение 5-7 мин) массаж живота по часовой стрелке, дополненный прижиманием ножек к животу и выкладыванием ребенка на живот. Использовать для профилактики алиментарного запора слабительные средства недопустимо, для лечения — крайне нежелательно!

В детском (особенно младенческом) возрасте нервно-рефлекторные связи еще несовершенны; механизм дефекации вырабатывается постепенно в зависимости от окружающей обстановки и индивидуальных особенностей организма. Навык опорожнения кишечника начинает формироваться с первых месяцев жизни и закрепляется по типу условного рефлекса. Формирование навыка ежедневной утренней одномоментной дефекации столь же важно, как и всех прочих гигиенических навыков (умывания, чистки зубов, причесывания и т.д.). Поэтому воспитание ребенка играет исключительно важную роль в профилактике развития хронического запора и проктологических заболеваний, а актуальной проблемой профилактики условно-рефлекторных запоров является решение вопросов психологического и социального характера, иногда требующее вмешательства детского психотерапевта.

Многие профилактические мероприятия при запоре у детей раннего возраста являются одновременно и лечебными (диетический и водный режимы, массаж живота, стимуляция рефлекса на дефекацию и т.д.).

Прибегать к назначению слабительных препаратов следует только в случаях полной безуспешности неспецифических мероприятий.

Лечение хронического запора у детей первых 3 лет жизни требует не только опыта и соответствующих врачебных знаний, но и обязательно индивидуального подхода с учетом особенностей конкретного ребенка, находящегося в конкретных условиях.

Начинать профилактику запора у детей следует сразу же после рождения, организовав сбалансированное питание и развивая условный рефлекс на акт дефекации. Эти мероприятия ни в коей мере не утрачивают своего значения по мере взросления ребенка. Только соблюдение этих условий позволит решить серьезную медико-социальную проблему, которую представляют собой хронические запоры у детей. Для этого необходима широкая медицинская пропаганда среди населения.

Помимо обучения, необходимо давать четкие советы по питанию, учитывая достаточный питьевой режим и потребление пищевых волокон. Детям в возрасте старше 2 лет рекомендовано употреблять пищевые волокна в количестве, равном сумме возраста ребенка (в годах) + 5 г/сут. Клиническое исследование методом «случай — контроль» (уровень доказательности В) выявило связь между запорами и низким потреблением пищевых волокон — отношение шансов 4,1 (достоверность 95%; доверительный интервал 1,64-10,32) [8]. Необходимо увеличивать потребление фруктов и овощей, грубой клетчатки, свежих кисло-молочных продуктов.

Таким образом, лечение детей с запорами должно быть комплексным и подбираться индивидуально в зависимости от возраста ребенка и конкретной ситуации. К медикаментозной терапии рекомендуют прибегать только при отсутствии эффекта от диетотерапии.

Причем она должна сводиться не к строгой диете или соблюдению определенного лечебного стола, а к обеспечению физиологического рациона питания, основой которого для ребенка раннего возраста является естественное вскармливание или правильно подобранный полноценный многокомпонентный и многофункциональный заменитель грудного молока. Именно он позволит предупреждать формирование затрудненного акта дефекации и будет способствовать смягчению и учащению стула при уже имеющихся функциональных запорах.

Литература

1. Bekkali N., Hamers S., Reitsma J. et al. Infant Stool Form Scale: development and results // Journal of Pediatrics. — 2009; 154 (4): 521-526.
2. Bongers M.E.J., Benninga M.A. Long-term follow-up and course of life in children with constipation // JPGN. — 2011; 53 (2): 55-56.
3. Borowitz S.M., Cox D.J., Tam A. et al. Precipitants of constipation during early childhood // J. Am. Board. Fam. Pract. — 2003; 16 (3): 213-218.
4. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases // Gastroenterology. — 2009; 136: 741-754.
5. Giannetti E., Sciorio E., Staiano A. Treatment of constipation: Where do we go? // JPGN. — 2011; 53 (2): 53-54.
6. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional disorders: neonate/toddler // Gastroenterology. — 2006; 130: 1519-1526.
7. Koch A., Voderholzer W.A., Klausner A.G. et al. Symptoms in chronic constipation. Dis Colon Rectum. — 1997. — № 40: 902-906.
8. Morais M.B., Vitolo M.R., Aguirre A.N. et al. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. — 1999; 29: 132-135.
9. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent // Gastroenterology. — 2006; 130: 1527-1537.
10. Southwell B.R. Treatment of slow transit constipation in children // JPGN. — 2011; 53 (2): 51-53.
11. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Клиническая классификация хронического запора у детей // Врачебная практика. — 2001. — № 5. — С. 80-83.
12. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Хронический запор у детей / Учебное пособие. — Харьков: «Факт», 2009. — 158 с.
13. Белоусова О.Ю. Современный взгляд на функциональные запоры у детей раннего возраста: особенности вскармливания и принципы немедикаментозной коррекции. // Здоровье ребенка. — № 1 (60), 2015. — С. 140-153.
14. Белоусова О.Ю. Профилактика хронического запора у детей раннего возраста // Здоров'я України. — Педіатрія. — 2012. — № 1 (20). — С. 31-33.
15. Думова Н.Б., Кручина М.К. // Функциональный запор у детей разных возрастных групп // Российский медицинский журнал. — Т. 11-2012. — С. 72-79.
16. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С. Рациональная терапия хронических запоров при нарушении моторики толстой кишки у детей // Медицинский совет. Гастроэнтерология. — 2013. — № 1. — С. 24-29.
17. Руденко Н.Н. Лечение хронического запора: от теории к практике / Н.Н. Руденко, О.В. Томаш, А.Э. Дорофеев // Новости медицины и фармации — 2013. — № 457. — Гастроэнтерология. — С. 37-39.
18. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Алгоритм обследования и лечения детей раннего возраста с запорами // РМЖ. — 2016. — № 6. — С. 358-360.

Встречайте — Лактимак Форте

Сегодня все мы являемся свидетелями того, насколько стремительно расширяются научные представления о роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека. Помимо заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в настоящее время активно изучается потенциальная роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений (в частности, ожирения и сахарного диабета 2 типа), нейродегенеративных заболеваний, патологии кожи, аллергических заболеваний, психических расстройств и т.п. Можно с уверенностью утверждать, что проблема коррекции дисбиотических нарушений кишечной микробиоты, распространенность которых особенно высока у пациентов с гастроэнтерологической патологией, будет приобретать все большую актуальность для каждого практикующего врача.

В настоящее время под термином «дисбиоз кишечника» понимают клиническую совокупность нарушений в макроорганизме, вызванных изменением качественного и/или количественного состава и свойств кишечной микробиоты. Необходимо четко понимать, что дисбиоз кишечника представляет собой не самостоятельную нозологическую единицу, а клинико-лабораторный синдром, который всегда вторичен по отношению к основному заболеванию либо возникает как нежелательное явление на фоне проводимой противомикробной/противогрибковой терапии. Клиническими проявлениями дисбиоза кишечника могут быть диарея или запоры, метеоризм, вздутие живота, боли в животе. В большинстве случаев у пациентов с дисбиозом наблюдается непереносимость определенных пищевых продуктов. Характерны симптомы интоксикации (общее недомогание, ухудшение аппетита, головные боли), рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (В.В. Скворцов и соавт., 2015). Кроме того, у пациентов с дисбиозом кишечника часто развивается синдром мальабсорбции (В.Н. Тимченко, 2006). В коррекции дисбиоза кишечника в настоящее время активно используют диетотерапию (в первую очередь — функциональное питание), а также антибактериальные препараты, энтеросептики, бактериофаги, пребиотики и пробиотики. При этом именно пробиотикам в настоящее время по праву отводится центральная роль как в коррекции дисбиотических нарушений кишечной микробиоты, так и в решении более глобальной задачи — сохранении здоровья человеческого организма.

Согласно определению FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) **пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают

благотворное влияние на здоровье. В соответствии с требованиями FAO и ВОЗ пробиотические микроорганизмы должны обладать такими свойствами:

- быть непатогенными и нетоксичными;
- выживать в кишечнике;
- сохранять стабильность состава и жизнеспособность в течение всего срока хранения;
- состоять из живых клеток, обладающих высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- не угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь генетический паспорт (т.е. полную расшифровку генома микроорганизма) и доказательства генетической стабильности.

Помимо пробиотиков, в комплексной коррекции дисбиоза кишечника широко применяются **пребиотики**, представляющие собой неперевариваемые компоненты пищи, улучшающие здоровье человека путем стимуляции роста или метаболической активности бактерий, населяющих толстый кишечник. Пребиотик не должен перевариваться пищеварительными ферментами человека и абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта. При этом он должен являться субстратом для роста определенной группы бактерий, обитающих в толстом кишечнике (G.R. Gibson, M.B. Roberfroid, 1995). Наиболее широкое практическое применение нашли такие пребиотики, как фруктоолигосахариды, лактулоза и инулин (И.В. Андреева, 2015). Продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, обозначают термином «**синбиотики**».

Особенности практического использования пробиотиков и пребиотиков, их благоприятные эффекты и риски при применении подробно описываются в Практических рекомендациях, изданных Всемирной гастроэнтерологической

организацией (WGO) в 2008 г. В этом документе эксперты WGO особо подчеркивают, что назначение пробиотиков должно осуществляться с учетом новейших доказательных сведений об их эффективности и безопасности, при этом следует воздерживаться от рутинного применения данных биопрепаратов.

Наиболее часто в пробиотических препаратах используются различные штаммы бактерий рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, доказавшие свою клиническую эффективность при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся развитием дисбиоза, а также при антибиотикоассоциированной диарее (ААД). Лактосодержащие пробиотики целесообразно применять как при хронических гастроэнтерологических заболеваниях (гастродуоденит, язвенная болезнь), так и при острых инфекционных гастроэнтеритах. При этом лактосодержащие пробиотики рационально сочетать с бифидосодержащими пробиотиками, которые лучше защищают слизистую оболочку кишечника и подавляют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в толстой кишке, где сосредоточено их основное количество (Л.Н. Мазанкова, Е.А. Лыкова, 2004). Будучи сахаролитическими бактериями, лакто- и бифидобактерии ферментируют пищевые волокна до короткоцепочечных жирных кислот (молочная, уксусная, масляная, пропионовая), которые снижают внутрикишечный pH и активизируют перистальтику кишечника; этот эффект успешно используется при хронических запорах (Л.И. Буторова, 2012). Благоприятный профиль безопасности лакто- и бифидобактерий позволяет широко применять данные пробиотические микроорганизмы практически у всех категорий пациентов.

Помимо пробиотиков на основе лакто- и бифидобактерий, в клинической практике все шире используются так называемые биоэнтеросептики или самоэлиминирующиеся антагонисты. Эти пробиотики не относятся к облигатной кишечной микрофлоре человека: попадая в ЖКТ, они конкурентно вытесняют патогенные и условно-патогенные бактерии, но сами впоследствии кишечник не колонизируют и спустя некоторое время выводятся из него естественным путем. Такими биоэнтеросептиками, в частности, являются *Bacillus clausii*, *Saccharomyces boulardii* и *Clostridium butyricum*. Последние представляют собой пробиотический штамм дрожжей, который характеризуется значительными потенциальными клиническими преимуществами благодаря генетической устойчивости к большинству антибиотиков (Е.И. Стилиди и соавт., 2015). Грамположительная, анаэробная, термоустойчивая бактерия маслянокислого брожения, образует эндоспоры. Применяется в Японии с 1963 г. у пациентов с ослабленным иммунитетом, стационарных больных, у детей, пожилых лиц. Препятствует росту высокопатогенных штаммов *Clostridium difficile*, является его антагонистом, используется для профилактики псевдомембранозного колита среди стационарных больных, во время парентерального введения некоторых антибиотиков (например: **левофлоксацина**).

Следует отметить, что особый интерес у специалистов сегодня вызывают мультиштаммовые пробиотики и синбиотики, оказывающие комплексное благоприятное действие при дисбиозе кишечника. Одним из таких комплексных продуктов является новый синбиотик Лактимак Форте, который совсем недавно был выведен на рынок Украины компанией Маклеодс Фармасьютикалс Лтд и, несомненно, заслуживает внимания специалистами в области здравоохранения. Лактимак Форте — не имеющая аналогов комбинация трех биоэнтеросептиков (*Clostridium butyricum*, *Sacchromyces boulardii*, *Bacillus clausii*), двух штаммов лакто- и бифидобактерий, четырех штаммов пробиотических бактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*), относящихся к представителям нормальной кишечной микрофлоры, и пребиотиков — фруктоолигосахаридов. Данное уникальное сочетание компонентов Лактимак Форте обеспечивает многогранность его воздействия на организм человека. Свойства каждого компонента, входящего в состав поликомпонентного синбиотика Лактимак Форте, хорошо изучены в ходе научных и клинических исследований (табл.).

Благодаря тщательно продуманному составу компонентов, а также технологии производства капсул с замедленным высвобождением содержимого, которая является запатентованной разработкой компании Маклеодс Фармасьютикалс Лтд, Лактимак Форте будет способствовать успешному восстановлению кишечной микрофлоры у лиц с дисбиозом кишечника, возникшим на фоне различных заболеваний ЖКТ, а также профилактике ААД в условиях проведения антибактериальной терапии. Лактимак Форте рекомендуется применять по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 10-15 дней у взрослых и детей старше 6 лет. Лактимак Форте имеет доступную цену, что, безусловно, увеличит приверженность пациентов к лечению дисбиоза.

Подготовила **Елена Терещенко**



Лактімак Форте

Високі
технології,
унікальний
склад
мікроорганізмів
на захисті кишківника!



7 ВИДІВ МІКРООРГАНІЗМІВ + ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ



Пригнічення росту та розвитку патогенних мікроорганізмів та відновлення нормальної мікрофлори. *Clostridium butyricum* – надійна профілактика псевдомембранозного коліту.



Лактімак Форте, Lactimac forte, дієтична добавка. *Склад:* 1 капсула уповільненого вивільнення містить: *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 1 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii* spores 2 млрд, Fructo oligosaccharides 100 мг. *Механізм дії:* Лактімак Форте містить збалансовану комбінацію пробіотика та пребіотика, які відновлюють нормальну мікрофлору кишечника та сприяють зміцненню імунітету. За рахунок вмісту *Saccharomyces boulardii* Лактімак Форте має посилену захисну та відновлювальну здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Головний механізм дії пов'язаний з прямим антагонізмом (антимікробна дія), що зумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, що порушують біоценоз кишечника, таких як: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*. Лактімак Форте виявляє стійку ефективність при прийомі антибіотиків та протигрибкових препаратів, що обумовлено генетичною стійкістю *Saccharomyces boulardii* до антибіотиків, а також стійкістю пробіотичних бактерій до протигрибкових препаратів. Бактерії, що входять до складу дієтичної добавки, також беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових і жовчних кислот, активізують роботу імунної системи за рахунок стимулювання синтезу імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів. Беруть участь у формуванні місцевого імунітету, активізують репарацію слизових оболонок та знижують чутливість кишкового епітелію до патогенних бактерій. Бактерії виступають також природним біосорбентом, який нейтралізує токсини, акумулює токсичні речовини та виводить їх з організму, завдяки чому зменшується надмірне токсичне навантаження та алергізація організму. Олігосахариди відносяться до класу пребіотиків та, в свою чергу, виступають селективним субстратом для росту та розвитку бактерій, а отже, покращують заселення кишечника корисними пробіотичними мікроорганізмами. *Рекомендації до застосування:* Лактімак Форте застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при наступних станах: Порушенні рівноваги мікрофлори кишечника, яке характеризується такими симптомами як діарея, запор, здуття живота, метеоризм, нудота, блювота, відрижка, біль у животі; Гострий та хронічний бактеріальний діареї; Гострий вірусний діареї; Діареї мандрівників; Профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків; Псевдомембранозному коліту та захворюваннях обумовлених *Clostridium difficile*; Синдром подразненого кишечника; Діареї, пов'язаній з тривалим ентеральним, нерегулярним та нерациональним харчуванням; Порушенні мікрофлори при зниженому імунітеті, стресах. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем. *Спосіб застосування:* Рекомендована доза дітям від 6 років та дорослим 1 капсула 2 рази на добу протягом 10-15 днів. *Особливості застосування:* У разі прийому Лактімак Форте одночасно з антибіотиками та протигрибковими препаратами рекомендований інтервал між прийомом антибіотика або протигрибкового препарату та Лактімак Форте становить 2 години. *Застереження при застосуванні:* підвищена чутливість до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. З обережністю застосовувати при одночасному прийомі з імунодепресантами, такими як циклоспорин, азатіоприн та іншими, а також хіміотерапевтичними препаратами. *Побічна дія:* зазвичай Лактімак Форте дуже добре переноситься, можливе виникнення побічної дії у вигляді надмірного газоутворення. *Форма випуску:* капсули № 30 (3x10), 3 бістера по 10 капсул, упаковані в картонну коробку. *Умови зберігання:* зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Серія №: дивись на упаковці. *Дата виготовлення:* дивись на упаковці. *Придатний до:* дивись на упаковці. *Виробник:* Компанія «Macleods Pharmaceutical Ltd.», Плот № 1, 2, 3 Махім Род, Непар Кулдіп Нагар, Діст. Тейн (Махараштра), Палгар (W) – 401404, Індія;

АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
Харківський національний медичний університет
Харківське медичне товариство

Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів

Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє

4 листопада, м. Харків

Місце проведення: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України».
Початок: 10:00.

Тематичні напрями:

- фактори та предиктори ризику неінфекційних захворювань (НІЗ);
- епідеміологія НІЗ;
- сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи діагностики НІЗ у медичній практиці;
- ускладнення та наслідки;
- заходи щодо попередження, раннього виявлення та зниження ризику НІЗ;
- персоналізована первинна і вторинна профілактика НІЗ;
- комплексна профілактика НІЗ на всіх рівнях медичної допомоги населенню;
- інноваційні підходи до вирішення проблеми;
- сучасні аспекти та пріоритетні напрями сучасної профілактики НІЗ;
- наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів.

Телефони для довідок: факс/тел. (057) 370-61-79, (057) 373-90-28.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

За підтримки:
• Президента України

Під патронатом:
• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Київської міської державної адміністрації

Організатори:
• Національна академія медичних наук України
• НМАПО імені П. Л. Шуплика
• Компанія LMT

Генеральний партнер:
TOSHIBA
Leading Innovation

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я **PHARMAEXPO**
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	25-27 КВІТНЯ 2017	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350	Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000		100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Що більше підходить Вам?



Made in USA

Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів. 40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.



cherokee

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г, ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32



Made in Ukraine

Пошито з інноваційних матеріалів за модними та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.



Doktoram

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — **www.doktoram.com**
тел.: (098) 106-03-03



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Місце, де можна придбати найкращий медичний одяг американського та українського брендів

Переваги для лікарів

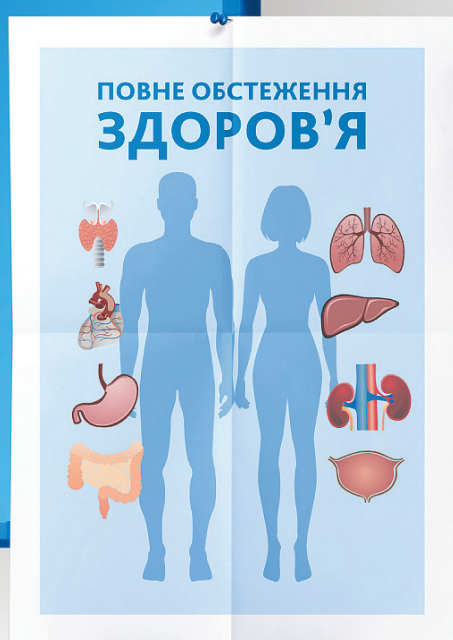
- Дихаючі тканини
- Великий вибір фасонів
- Широка палітра кольорів
- Регулярне оновлення колекцій
- До 200 прань
- Якість і комфорт для лікарів
- Доставка по всій Україні
- Зручна та безпечна покупка





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

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Схвалено
FDA

ДЕКСІЛАНТ

декслансопразол

єдиний ІПП
із ДВОФАЗНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ^{1, 2}

24 години



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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ (DEXILANT®)

Діюча речовина: dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C06. **Показання.** Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до групи інгібіторів протонної помпи. Дексілант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФ-ази парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. За рахунок специфічного впливу на протонну помпу декслансопразол блокує заключний етап утворення кислоти. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютикал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

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

