

www.health-ua.com

Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія





Член-кореспондент . НАМН України Наталія Харченко

XIX Національна школа гастроентерологів, гепатологів України знакова подія для галузі

Читайте на сторінці 8



профессор Сергей Ткач

Современные подходы к диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori в Украине в свете Маастрихтского консенсуса V

Читайте на сторінці 7



профессор Лариса Мороз

Излечение вирусного гепатита С: реальность, которую больше нельзя игнорировать

Читайте на сторінці 14



Доктор медичних наук, професор Тамара Христич

Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу

Читайте на сторінці 30



Кандидат медицинских наук Татьяна Соломенцева

Синдром раздраженного кишечника. Что нового в диагностике предлагает Римский консенсус IV пересмотра?

Читайте на сторінці 54



- Токсикози вагітності¹
- Радіаційний синдром'
- Перед- та післяопераційне лікування хворого при хирургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах1

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Енерлів⊙

Скорочена инструкции для медичного застосувания претарату счетовых фосфонтара 300 мг. Лікарська форма. Калоули м'які. Фармакотеранавлична група, Препарати, що застосерки закороженнях лючениях достаратична група. Препарати, що застосерки закороженнях почим, лютором реневник. Кад АПС АбSSA. Выробник ЕЕРЯП-МЕМ АГ. Пинкер Вег 125, 12495 Берлік Ньмечини.

Показания для застосування. Жирова дегенероція пенних (у тому часої уроження пенних при дібелії, гострі та хрожны селатити, щиров пенник, перед—та піствопереційне авування хеорого при хрургічному и в пеннах та коноженнях при дібелії, гострі та хрожны селатити, щиров пенник, перед—та піствопереційне авування хеорого при хрургічному на пеннах та коноженнях шивоки. Токахня уроженнях пенних пенних пенних при дібелії, гострі та хрожны селатити, щиров пенних, перед—та піствопереційне авування хеорого при хрургічному на пеннах піствопереційних дія пенних пенн

вызываеться таким ченом дуке често (к. 17.00 до С. 17

інформація про безрецептурний лікарський засіб. Інформація для векористання медичними і фармацевтичними спеціалістами. 1. Інструкция для медичного застосування припарату Емерлаг^а.

UA, Erief, 01-2017, V1, Print, Заповрджено до друку 14,03,2017.



ля лікування почінки.

XAPBOHI / HARVONI®

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг



ПЕРШИЙ І ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С (ГЕНОТИП 1) F0-F4 (КОМПЕНСОВАНИЙ) У ДОРОСЛИХ У ДОЗУВАННІ ОДНА ТАБЛЕТКА ОДИН РАЗ НА ДОБУ^{1,а,6,в*}

- 1 ДО 99% ВИЛІКОВУВАННЯ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (генотип 1) Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази 1-4
- 2 99% ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ ≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції 1
- **3 ΟΔΗΑ ΤΑБΛΕΤΚΑ ΗΑ ΔΟ**БУ^{1,8}

Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С (генотип 1) – 1 таблетку на добу 1

а Рівень виліковування в 99% спостерігався в дослідженні ION-1 серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які раніше не отримували лікування та застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 12 тижнів. У дослідженнях ION показники сталої вірусологічної відповіді в 94—99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8—24 тижнів. 1

вірусологічної відповіді в 94–99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8–24 тижн 6 EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталої вірусологічної відповіді SRV12.⁵

• EASL (Свропеиська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталої вірусологічної відповіді SRV12.
В При застосуванні препарату ХАРВОНІ пропонується режим, що передбачає прийом 1 таблетки без застосування рибавірину для більшості пацієнтів з вірусним гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або до чи після трансплантації печінки.
1

1. HARVONI® Summary of Product Characteristics, June 2015. 2. Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (20). – P. 1889–1898. 3. Afdhal N. et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888. 5. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Available at http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf. Accessed July 2015.

ХАРВОНІ • Склад: діючі речовини: ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; допоміжні речовини. Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ. J05A Х65. Фармакологічні властивості. Ледіпасвір — інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідної для реплікації РНК та збирання віріону ВГС. Дослідження іn vitro з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу. Софосбувір — пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір — це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатору синтезу. Показання. Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) в дорослих пацієнтів. Стосовно генотип-специфімної активний іврусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка». Протипоказання. Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Сумісне застосування іррозуваєтатином або препаратуми інформатильної речовини. Сумісне застосування різня гемоглобіну до <10 г/дл та <8,5 г/дл протягом лікування спостерігалюся в 39% та 13% пацієнтів, які приймели педіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно серцева аритмія — випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у випадку застосування препарату Харвоні разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобями та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки»). Умови зберігати при температурі не вище 30°С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності. 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом лікаря. Виробник. Гіпеад Сайєнсиз Айелені Ромоушна АГ» в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел. (044) 585-00-41.

* Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів України, станом на 18.10.2016.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Дата оформлення: жовтень, 2016.
Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. © 2016 Gilead Sciences, Inc. Усі права застережені. AO&EM 09/16





Вектибікс[™]/Vectibix[™] (панітумумаб) СИЛА ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ



ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ

Медіана загальної виживаності становила 26 місяців у дослідженні 3 фази РКІМЕ (порівняно з 20,2 місяця в групі тільки FOLFOX), медіана 41,3 місяця у дослідженні 2 фази РЕАК¹ (порівняно з 28,9 місяця у групі бевацизумаб + FOLFOX, ретроспективний аналіз), медіана 45,8 місяця у дослідженні 2 фази PLANET²⁻⁵



РАНН€ ЗМЕНШЕННЯ ОБСЯГУ ПУХЛИНИ

Значиме зменшення обсягу пухлини на ≥30% порівняно з режимом FOLFOX до 8 тижня терапії в дослідженні PRIME^{6,5}



ПОСЛІДОВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Переваги за кінцевими точками для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з диким типом генів RAS, які отримують Вектибікс™ з режимами FOLFOX і FOLFIRI²⁻⁵

1. РЕАК – дослідження 2 фази, формального тестування гіпотез не планувалося. 2. Douillard J.-Y. et al. N. Engl. J. Med., 2013; 369: 1023-1034. 3. Chwartzberg L. et al. J. Clin. Oncol., 2014; 32: 2240-2247. 4. Abad A et al. Ann. Oncol., 2014; 25 (suppl 4): iv189 (poster 551P). 5. Дані представлені з проспективно-ретроспективного аналізу досліджень PRIME і РЕАК, що включав тільки пацієнтів с мКРР з диким типом генів RAS. FOLFOX — хіміотерапевт оксаліплатин. FOLFIRI - хіміотерапевтичний режим, що включає 5-фторурацил, лейковорин, іринотекан. 6. Douillard J.-Y. et al. Ann. Oncol., 2013; 24 (Suppl 4): iv32-iv33 (poster discussion PD-0024).

Вектибікс™ схвалений до застосування пацієнтами з метастатичним колоректальним раком з генами RAS дикого типу як терапія першої лінії

Коротка інформація про препарат Вектибікс™/Vectibix™ (панітумумаб)

Концентрат для розчину для інфузій **Реєстраційне посвідчення:** UA-10806-01-01 від 24.02.2016

Фармакологічні властивості. Панітумумаб – це повністю людське моноклональне антитіло IgG2, що продукується в лінії клітин ссавців (СНО) шляхом рекомбінантної ДНК-технології. Панітумумаб зв'язується з високою спорідненістю та специфічністю з людським рецептором епідермального фактора росту (EGFR). **Показання.** Вектибікс™ призначається для лікування дорослих з колоректальним раком з метастазами (mCRC), але без мутації (дикий тип) RAS: у першу чергу у комбінованій терапії за схемою ФОЛФОКС (FOLFOX); у другу чергу у комбінованій терапії за схемою ФОЛФІРІ (FOLFIRI) для хворих, які отримали в першу чергу хіміотерапію на основі фторпіримідину (за винятком іринотекану); як монотерапія у разі відсутності ефекту після лікування за схемами хіміотерапії. Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості на будь-яку речовину, що входить до складу препарату Вектибікс™. **Спосіб застосування та дози.** Перед початком лікування Вектибіксом[™] потрібно отримати підтвердження статусу RAS дикого типу (KRAS та NRAS). Вектибікс™ необхідно вводити шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії через інфузійний насос, через периферичну систему або постійний ка-

тетер. **Побічні реакції.** На основі аналізу всіх mCRC клінічних досліджень пацієнтів, які отримують Вектибікс™ у форматі монотерапії та в комбінації з хіміотерапією (N=2588), найчастіше повідомлялося про шкірні реакції, що виникали в 93% хворих. Більшість з цих реакцій мали рівень від легкого до помірного ступеня зі 25% випадків тяжкого ступеня (клас III NCI-CTC) і <1% загрожували життю (клас IV NCI-CTC). Побічні реакції, що відбуваються в ≥20 % пацієнтів, дуже часто проявлялися у вигляді шлунково-кишкових розладів (діарея (50%), нудота (41%), блювання (27%), закреп (23%) і болі в животі (23%)); загальних розладів (підвищена втомлюваність (37%), лихоманка (20%)); розладів метаболізму і харчування (анорексія (27%)); інфекцій та інвазій (параніхія (20%)); шкірних реакцій та реакцій підшкірної тканини (висип (45%), вугровий дерматит (39%), свербіж (35%), еритема (30%) і сухість шкірних покривів (22%)). Категорія **відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Амджен Європа Б.В.»/Amgen Europe B.V. «Берінгер Інгельхайм Фрімонт, Інк.»/Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. «Амджен Мануфекчурінг Лімітед»/Amgen Manufacturing Limited. Заявник. «Амджен Європа Б.В.»/Amgen Europe B.V.

Інформація про лікарський засіб для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Інформація подана скорочено. Перед призначенням обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.



Delta Medical ^{За додатковою інформацією щодо препарату Вектибікс™ звертайтеся:}
ТОВ «Дельта Медікел», 08132, Україна, Київська область, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43
Тел: +38 (044) 593 33 55 Факс: +38 (044) 593 33 54







секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними данними вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. Побічні реакції. У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею під час лікування урсодезоксихолевою кислотою. Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підреберї. Дуже рідко при лікування про пастоподібні випорожнення або діарею під час лікування ў розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко при лікування при лікування про пастому печінки, яка частково регресувала після припинення лікування. Дуже рідко можливі каменів, під на стерапії розвинених каменів, лікування припинення лікування припинення холестеринових вікових обмежень для застосування Урсохолу» дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарат у формі успензії. Для лікування гепатобіліальній упаковці при муковісцидозі. Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. 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: ¹Інструкція для медичного застовування препарату УРСОХОЛ®

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





Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря

За матеріалами керівництва Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) 2017 р.

Визначення та епідеміологія

Первинний біліарний холангіт (ПБХ; МКХ-10 – К.74.3; МКХ-11 (бета-версія) – DB37.2) – хронічна запальна аутоімунна холестатична хвороба печінки, яка за відсутності лікування призводить до розвитку біліарного цирозу. Характерними ознаками ПБХ є: холестаз, наявність антимітохондріальних (АМА) і специфічних антинуклеарних (АNA) антитіл та гістологічних ознак хронічного негнійного гранульоматозного лімфоцитарного запалення малих жовчних протоків. Наймолодший вік підтвердженого діагнозу –15 років у дівчини після менархе. Фактори, які ініціюють захворювання, невідомі. Вважається, що фактори зовнішнього середовища взаємодіють з імуногенетичним і епігенетичним ризиком, створюючи умови для хронічного імунного ураження біліарного епітелію з подальшим розвитком холестазу, дуктопенії та біліарного фіброзу. До 2014 р. захворювання мало назву «первинний біліарний цироз». Проте, оскільки цироз є кінцевою стадією процесу, термін «первинний біліарний холангіт» є більш коректним. Серед жінок поширеність ПБХ становить приблизно 0,4 на 1000; чоловіки хворіють набагато рідше. В Європі частота ПБХ – в середньому 1-2 (від 0,3 до 40,2 у різних популяціях) на 100 тис. населення на рік. Причину переважного ураження жінок дотепер не встановлено.

Клінічна картина

ПБХ слід запідозрити у пацієнтів із персистуючими холестатичними відхиленнями сироваткових печінкових тестів або наявністю відповідних симптомів, зокрема свербежу і патологічної втомлюваності. ПБХ часто поєднується з позапечінковими аутоімунними захворюваннями, зокрема ревматоїдним артритом і синдромом Шегрена (до 80% випадків).

Симптоми ПБХ

- Загальна слабкість і патологічна втомлюваність із сонливістю у денну пору (80% пацієнтів)
- Свербіж (20-70% пацієнтів)
- Жовтяниця (у пацієнтів із більш тяжким захворюванням)
- Остеопороз із підвищеним ризиком переломів
- Ксантелазми та інші ксантоми внаслідок підвищення рівня холестерину

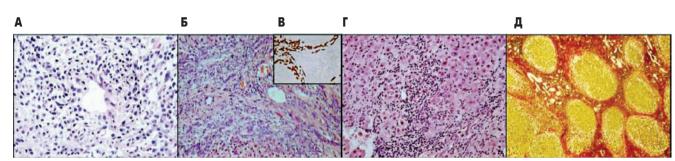
У разі прогресування ПБХ до цирозу розвиваються:

- асцит
- спленомегалія
- варикозні вузли вен стравоходу з ризиком кровотечі
- печінкова енцефалопатія з можливою комою

Встановлення діагнозу

ПБХ необхідно диференціювати від інших хвороб із подібними симптомами, зокрема аутоімунного гепатиту (АІГ) і первинного склерозуючого холангіту (ПСХ).

- Підвищення сироваткових рівнів печінкових ферментів спостерігається у більшості пацієнтів. На ранніх стадіях зазвичай підвищуються рівні ЛФ і АЛТ; підвищення рівня білірубіну визначають на більш пізніх стадіях.
- Антимітохондріальні антитіла (АМА) проти піруватдегідрогеназного комплексу (РDC-E2; комплекс ферментів у мітохондріях) – патогномонічний серологічний маркер ПБХ, визначається у 90-95% пацієнтів і лише у 1% здорових людей. У АМА-негативних пацієнтів із ПБХ ці антитіла можна визначити за допомогою більш чутливих методів дослідження.
- Можлива наявність інших аутоантитіл:
- антинуклеарні антитіла (ANA) не є діагностичними щодо ПБХ через свою неспецифічність, проте допомагають визначати прогноз;
- антитіла проти глікопротеїну-210 (анти-gp210; наявні у 47% пацієнтів) і меншою мірою анти-р62-антитіла корелюють із прогресуванням хвороби до кінцевої стадії печінкової недостатності;
- антицентромерні антитіла (ACA) часто корелюють із розвитком портальної гіпертензії.
- Ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансна холангіопанкреатографія і КТ-сканування використовуються лише для виключення позапечінкових причин холестазу і злоякісних новоутворень печінки, оскільки ПБХ не викликає змін морфології печінки, які можна було б виявити за допомогою візуалізації.
- У більшості пацієнтів діагноз встановлюється без інвазивних досліджень на підставі наявності АМА і типових (холестатичних) печінкових тестів.



Гістологічні ознаки ПБХ

- А лімфоцитарний холангіт: ураження протоки зі щільним навколопротоковим запальним інфільтратом і порушенням біліарного епітелію (гематоксилін і еозин)
- Б, В втрата жовчної протоки: розширений портальний тракт, який містить гілки артерій без супроводжуючих жовчних протоків, дифузний фіброз (гематоксилін і еозі Г – інтерфейсний гепатит із балонуванням, розеткоутворенням і «пастками» перипортальних гепатоцитів
- 1 інтерфейсний гепатит із оалонуванням, розеткоутворенням і «пастками» перипортальних гепато
 Д цироз із широкими фіброзними перетинками, що оточують невеликі гепатоцитарні вузлики

Лабораторні маркери при ПБХ					
Маркер	Значення	Підозра	Діагноз	Прогноз	Примітка
ЛФ	1	✓	✓	✓	Рівень асоціюється з прогресуванням захворювання
АСТ/АЛТ	1	✓		✓	Значне підвищення рівнів може свідчити про ПБХ з ознаками АІГ
ГГТ	1	✓			Відображає холестатичне ураження печінки
lgM	1	✓			Підвищені рівні асоціюються з ПБХ
AMA (>1/40)	+		✓		Діагностична ознака у ≥90% пацієнтів із відповідними клінічними симптомами
Специфічні ANA	+		✓		Специфічні імунофлуоресцентні патерни: перинуклеарні обідки, ядерні точки, центромера; наявні у 30% пацієнтів
Анти-др210	+		✓		Наявні специфічні імунологічні тести
Анти-др100	+		✓	✓	Наявні специфічні імунологічні тести
ACA	+			✓	Асоціюються з фенотипом портальної гіпертензії
Білірубін	1			✓	Підвищений рівень на пізніх стадіях; часто вказує на цироз, крім пацієнтів із дуктопенічним нециротичним варіантом
Тромбоцити	\			✓	Вказує на цироз
МНВ	1			✓	Вказує на цироз
Альбумін	\			✓	Вказує на цироз

Примітка: ЛФ – лужна фосфатаза, АСТ – аспартатамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза, ГП – гамма-глутамілтранспептидаза, IgM – імуноглобулін М, АМА – антимітохондріальні антитіла, АNА – антинуклеарні антитіла, АСА – антицентромерні антитіла, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

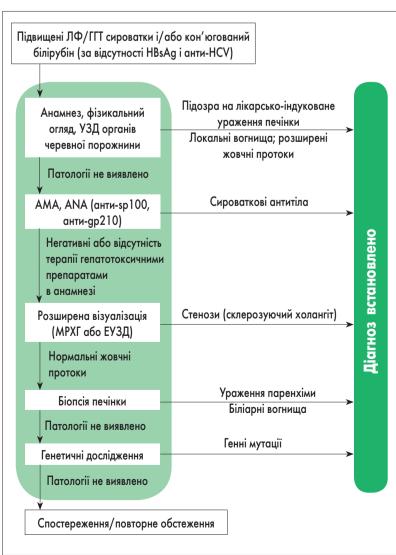
Оцінка відповіді на лікування УДХК Якісні Тривалість, Неадекватна критерії місяці відповідь ЛФ ≥ 2 × ВМН абоРочестер 6 оцінка Мейо ≥4,5 Зниження ЛФ ≤40% 12 Барселона i ЛФ ≥1 × ВМН12 ACT \geq 2 × BMH, aбo Париж-І білірубін >1 мг/дл Білірубін >1 мг/дл 12 і/або альбумін Роттердам $<1 \times HMH$ 24 ЛФ >1,67 × ВМН Торонто $ACT \ge 1,5 \times BMH$, 12 Париж-II або білірубін >1 мг/дл Зниження ГГТ \leq 70% 6 Ехіме i $\Gamma\Gamma \geq 1 \times BMH$ Системи безпе-Тривалість, Параметри, рервної місяці які оцінюються оцінки Білірубін, ЛФ і АЛТ через 12 міс UK-PBC 12 Альбумін і тромбоцити на початку Білірубін, ЛФ, альбумін і тромбо-GLOBE 12

цити через 12 міс

Вік на початку

ВМН – верхня межа норми, НМН – нижня межа норми

Алгоритм клінічної, біохімічної та інструментальної діагностики хронічного холестазу



Продовження на стор. 6.

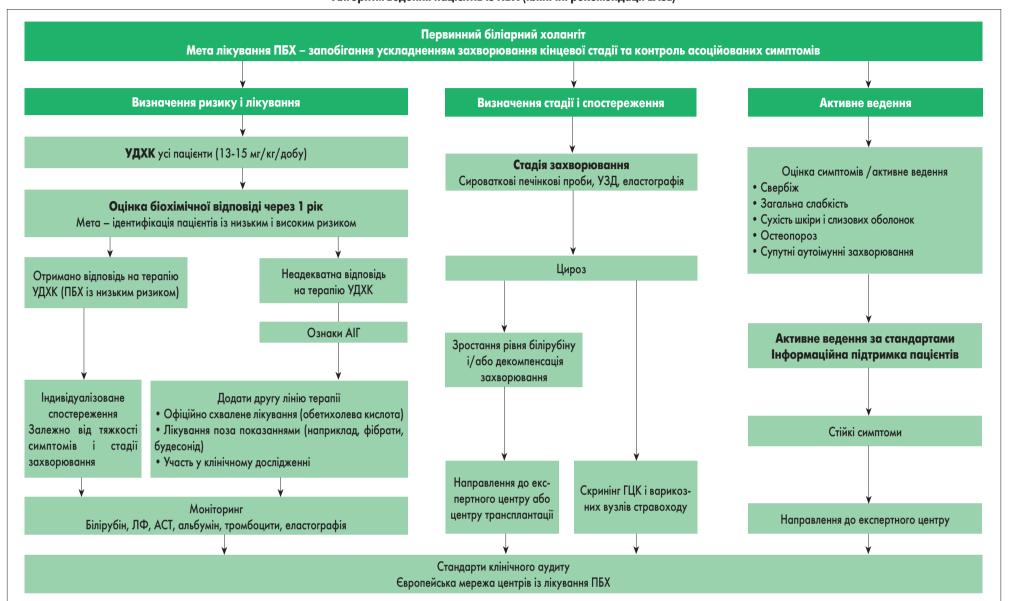


Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря

За матеріалами керівництва Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) 2017 р.

Продовження. Початок на стор. 5.

Алгоритм ведення пацієнтів із ПБХ (клінічні рекомендації EASL)



Рекомендації EASL з лікування ПБХ

Єдиними препаратами, офіційно схваленими для лікування ПБХ, є жовчні кислоти. Як і при будь-яких захворюваннях печінки, рекомендується цілковита відмова від вживання алкоголю.

• Урсодезоксихолева кислота (УДХК) – перша лінія терапії, рекомендована всім пацієнтам для пожиттєвого прийому.

УДХК складає 1-3% пулу жовчних кислот і у разі фармакотерапії стає домінуючою жовчною кислотою; ступінь насичення жовчі УДХК корелює з покращенням сироваткових печінкових тестів. УДХК — післятранскрипційний секретагог у гепатоцитах і холангіоцитах, стимулює перенос транспортних білків і каналів у їх цільові мембрани шляхом потужних післятранскрипційних сигналів. Цей механізм і залежна від нього секреція НСОЗ-, жовчних кислот, білірубіну й інших холефілів порушується при холестатичних станах. УДХК також чинить цитопротекторну та антиапоптотичну дію на гепато- і холангіоцити. Наявні дані свідчать, що оптимальною є доза 13-15 мг/кг/добу, яка може призначатися за один прийом або у розділених дозах для покращення переносимості. При ПБХ доза 13-15 мг/кг/добу є більш ефективною, ніж дози 5-7 мг/кг/добу і 23-25 мг/кг/добу.

УДХК має дуже високий профіль безпеки, при застосуванні в рекомендованих дозах побічні ефекти мінімальні (підвищення маси тіла приблизно на 3 кг упродовж перших 12 міс, стоншення волосся; дуже рідко – діарея і здуття). УДХК не має тератогенного ефекту і може безпечно застосовуватися під час вагітності та грудного вигодовування.

• Обетихолева кислота (не зареєстрована в Україні) може призначатися додатково до УДХК (у пацієнтів з неадекватною відповіддю) або в монотерапії (у пацієнтів з непереносимістю УДХК). Початкова доза становить 5 мг із подальшою титрацією до 10 мг упродовж 6 міс.

Неліцензовані препарати – сьогодні не можуть бути рекомендовані

- Будесонід синтетичний кортикостероїд із високим метаболізмом під час першого проходження через печінку. Вивчали в дозі 6-9 мг/добу в комбінації з УДХК.
- Похідні фіброєвої кислоти (безафібрат, фенобібрат) вивчали в комбінації з УДХК. Ведення окремих категорій пацієнтів
- Вагітні з ПБХ: EASL рекомендує продовжувати лікування УДХК упродовж усієї вагітності.
- ПБХ з ознаками аутоімунного гепатиту (АІГ; спостерігається в 10% випадків): обов'язкова біопсія печінки для підтвердження АІГ. У пацієнтів із тяжким інтерфейсним гепатитом до УДХК рекомендується додавати імуносупресивні препарати.

Прогноз

- Індикатором прогнозу є білірубін сироватки. За його рівня 2-6 мг/дл середня тривалість життя становить 4,1 року, 6-10 мг/дл 2,1 року, >10 мг/дл 1,4 року.
- За умови трансплантації печінки прогноз сприятливий навіть на пізніх стадіях захворювання. Частота рецидивів після пересадки печінки становить 18% упродовж 5 років і до 30% — протягом 10 років. Фактори ризику рецидиву не встановлені.

Урсохол[®] – ефективний та доступний препарат для лікування ПБХ

Лікування УДХК є одним із найбільш істотних досягнень сучасної гепатології. Понад 2000 років тому в Китаї для лікування різних захворювань шлунка, печінки й кишечника використовували суху ведмежу жовч. У сучасній медицині застосовують виділену з ведмежої жовчі та потім штучно синтезовану основну активну речовину – УДХК, яка є природною і в нормі наявна в жовчі людини в невеликій кількості. В гепатології УДХК застосовується для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів, запобігання холелітіазу внаслідок швидкої втрати ваги у пацієнтів з ожирінням, покращення току жовчі у пацієнтів із муковісцидозом, а також для лікування первинного біліарного холангіту (первинного біліарного цирозу). УДХК – єдиний офіційно схвалений препарат для лікування ПБХ (крім обетихолевої кислоти, не зареєстрованої в Україні). Для пацієнтів із первинним біларним холангітом лікування УДХК є життєво необхідним і має тривати якомога довше, зазвичай протягом багатьох років. Враховуючи дуже хорошу переносимість УДХК, головного значення для комплаєнсу набуває вартість терапії. В Україні наявні імпортні й вітчизняні препарати УДХК у капсулах і таблетках по 250 мг. Оскільки УДХК є природною сполукою, до цієї молекули неправомірно застосовувати поняття «оригінальний» або «генеричний препарат». Зважаючи на необхідність пожиттєвого прийому УДХК для сповільнення прогресування ПБХ, значна різниця у вартості обох упаковок (№ 50 і № 100), безумовно, істотно вплине на прихильність пацієнтів до лікування і, відповідно, його результати.

Таблиця. Середньозважені ціни на імпортні й вітчизняні препарати УДХК станом на березень 2017 р.			
Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн		
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 261,08		
Укрлів [®] , «Кусум Фарм» (Україна), таблетки 250 мг № 100	766,76		
Урсохол [®] , «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	679,51		
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	673,46		
Урсосан [®] , PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	656,21		
Урсохол [®] , «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	356,70		

^{*} Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (TOB «Моріон»).



ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии,

Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* в Украине в свете Маастрихтского консенсуса V

В ноябре 2015 года в г. Флоренция (Италия) состоялась очередная согласительная конференция Европейской группы по изучению Helicobacter pylori (Hp), на которой был принят Маастрихтский консенсус V (Маастрихт V), посвященный современным аспектам диагностики и лечения инфекции Hp. Среди основных рассматриваемых проблем особое внимание было уделено повышению резистентности Hp к ранее эффективным схемам антибактериального лечения, что вызывает большое беспокойство и требует доработки терапевтических стратегий. Кроме того, были проведены исследования, в которых продемонстрированы новые возможности и высокая эффективность первичной и вторичной профилактики рака желудка. Значимым событием перед принятием Маастрихта V стала публикация нового Киотского консенсуса, результатом которого является определение хронического гастрита как инфекционного заболевания, вызванного Hp, а также рекомендации по лечению всех инфицированных лиц независимо от симптомов и осложнений, если нет противопоказаний или конкурирующих соображений. Ниже в свете основных положений Маастрихта V даны непосредственные рекомендации по диагностике и лечению инфекции Hp в Украине, а также особенностям ведения Hp-инфицированных пациентов.

Диагностика Helicobacter pylori

Наилучшим методом неинвазивной диагностики и подтверждения эрадикации Hp с высокой чувствительностью и специфичностью является ¹³С-мочевинный дыхательный тест, альтернатива ему — фекально-антигенный тест с применением моноклональных антител. Для исключения ложноотрицательных результатов минимум за 2 недели до диагностики Hp с помощью этих методов прекращается лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), минимум за 4 недели — лечение антибиотиками и соединениями висмута. Диагностическая ценность популярного в Украине неизотопного дыхательного теста (хелик-теста) крайне низка, потому в диагностике Hp этот метод применять нельзя.

Серологические тесты допустимо использовать только в общеклинической практике для первичной диагностики *Hp* при применении стратегии *test-and-treat*. Учитывая хронический характер инфекции, при помощи иммуноферментного анализа следует определять только IgG. Для подтверждения эрадикации инфекции *Hp* данный метод применять нельзя. Серологические тесты на *Hp* вместе с определением соотношения пепсиногена I/II в сыворотке, несмотря на их ограниченную чувствительность и специфичность, могут служить дополнительным скрининговым методом диагностики предраковых состояний.

В тех случаях, когда есть показания к эндоскопии и нет противопоказаний для биопсии, в качестве первой линии диагностики рекомендуется быстрый уреазный тест (биопсия должна быть взята из антрального отдела и тела желудка). К сожалению, этот тест может дать ложноотрицательные результаты при свежем (недавнем) гастроинтестинальном кровотечении, использовании ИПП, антибиотиков или висмут-содержащих комплексов, выраженной атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка (СОЖ). В большинстве случаев наличие *Нр* обнаруживается также в биоптатах СОЖ при морфологическом исследовании после соответствующей окраски.

Для диагностики, оценки выраженности и морфологических особенностей хронического гастрита, вызванного *Нр*, следует брать биопсию (по два биоптата) из антрального отдела и тела желудка. Кроме того, диагностика атрофии и кишечной метаплазии может быть проведена при помощи имеющихся в Украине новых методов эндоскопии, таких как хромоэндоскопия, эндоскопия высокого разрешения с увеличением и эндоскопия в узком спектре (NBI-эндоскопия) с увеличением, даже без взятия биопсии и проведения гистологического исследования.

Лечение инфекции Helicobacter pylori

Эффективность лечения инфекции *Hp* зависит от ее резистентности к метронидазолу, кларитромицину и другим антибиотикам, приверженности больного лечению, продолжительности лечения, наличия сопутствующего ожирения, курения и некоторых других факторов. Во всех случаях эффективность и переносимость лечения можно повысить путем дополнительного применения пробиотиков (содержащих лактобактерии или *Saccharomyces boulardii*), а также усиления кислотоснижающей терапии.

Первая линия терапии. Учитывая то, что в Украине прогнозируемая метронидазол-резистентность высока (больше 30%), а кларитромицин-резистентность относительно низка (менее 15%), в качестве первичного эмпирического лечения рекомендуется классическая тройная терапия: ИПП (стандартная доза) + кларитромицин (500 мг) + амоксициллин (1000 мг) — все 2 р/сут в течение 10-14 дней (минимально — 10 дней, при хорошей переносимости — лучше 14 дней).

Альтернативой (при предшествующем применении метронидазола или кларитромицина по другим показаниям) может служить невисмутовая сопутствующая квадротерапия: амоксициллин (1000 мг) + кларитромицин (500 мг) + тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) + ИПП (стандартная доза) — все 2 р/сут в течение 10-14 дней.

При известной или установленной аллергии на пенициллины рекомендуется квадротерапия на основе висмута: висмута субцитрат (субсалицилат) 120 мг + тетрациклина гидрохлорид (500 мг) 4 р/сут + метронидазол (500 мг) или тинидазол (500 мг) 3 р/сут + ИПП (стандартная доза) 2 р/сут в течение 10-14 дней.

Вторая линия терапии. Применяется в случаях отсутствия эрадикации после лечения первой линии (эрадикация обычно диагностируется через 4 недели при помощи ¹³С-мочевинного дыхательного теста или фекальноантигенного теста), при этом повторно назначать препараты 1-й линии, удлиняя сроки лечения, нецелесообразно.

В случае отсутствия эффекта от эмпирической тройной терапии рекомендуется квадротерапия на основе висмута: висмута субцитрат (субсалицилат) 120 мг + тетрациклина гидрохлорид (500 мг) 4 р/сут + метронидазол (500 мг) или тинидазол (500 мг) 3 р/сут + ИПП (стандартная доза) 2 р/сут в течение 10-14 дней.

Альтернативой (или в случае отсутствия эффекта от висмут-содержащей квадротерапии) является тройная терапия с фторхинолонами: ИПП (стандартная доза) + левофлоксацин (500 мг) + амоксициллин (1000) мг — все 2 р/сут в течение 10-14 дней.

Третья линия терапии. Рекомендуется только с учетом установления чувствительности Hp к антибиотикам.

Особенности ведения больных, инфицированных *Helicobacter pylori*

При неисследованной диспепсии в общеклинической практике следует по-прежнему применять стратегию test-and-treat (т.е. неинвазивным методом устанавливать наличие Hp и при положительном результате назначать 1-ю линию эрадикации). У молодых пациентов с неисследованной диспепсией эта стратегия является более предпочтительной, чем назначение ИПП и проведение эндоскопии, поскольку позволяет уменьшить затраты на диагностику и исключить дискомфорт, связанный с использованием инвазивной диагностики. У пациентов с симптомами тревоги, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и пациентов пожилого возраста (старше 50 лет) данную стратегию применять нельзя — рекомендуется стратегия scope-and-treat (обязательное эндоскопическое обследование и последующее лечение).

Хотя инфекция *Нр* сама по себе может приводить к появлению симптоматики у части больных с диспепсией, рекомендуется отдельно рассматривать Нр-ассоциированную диспепсию и функциональную диспепсию (ФД). Если у Нр-инфицированного больного с диспепсией при отсутствии структурных изменений со стороны СОЖ после эрадикационной терапии отмечается стойкое улучшение симптоматики (в течение 6-12 мес), то его следует относить в категорию пациентов, имеющих Нр-ассоциированную диспепсию. Всех других пациентов, не давших первичный ответ на эрадикационную терапию или имеющих рецидив симтоматики, рекомендуется рассматривать как больных с ФД, требующих другого лечения. Тем не менее эрадикационное лечение инфекции Нр необходимо рассматривать как первую линию лечения у всех больных с диспепсией, инфицированных Нр, поскольку успешная эрадикация инфекции позволяет вылечить хронический гастрит и значительно уменьшить риск развития пептических язв и рака желудка



С.М. Ткач

у большинства больных, уменьшить выраженность симптомов у части пациентов, является непродолжительным и относительно безопасным методом лечения.

Установлено, что инфекция Нр и НПВП (включая низкие дозы аспирина) являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и связанных с ней кровотечений. Поэтому у лиц, инфицированных Нр, применение аспирина и НПВП увеличивает риск развития пептических язв и их осложнений. Предварительная эрадикация Нр у пациентов, планирующих краткосрочно или длительно принимать аспирин и НПВП, но ранее их не принимавших, имеет очевидные преимущества, в то время как при длительном приеме НПВП отчетливых преимуществ эрадикации Нр нет. Во всех случаях эрадикация Нр с целью профилактики НПВП-ассоциированных язв менее эффективна, чем длительная поддерживающая терапия ИПП. При приеме аспирина (даже в низких дозах) эрадикация Нр может предотвратить поражение желудка, и ее следует проводить у пациентов с пептическими язвами в анамнезе. У таких пациентов после успешного лечения Нр остаточный риск язвенного кровотечения крайне низок даже при отсутствии гастропротективного лечения.

Поскольку инфекция Hp связана с развитием железодефицитной анемии неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицитом витамина B_{12} , при этих заболеваниях необходимо провести диагностические тесты на наличие Hp и в случае положительного результата провести антихеликобактерную терапию. Наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не должно отрицательно влиять на принятие врачом решения о назначении антихеликобактерной терапии.

Потенциальные преимущества эрадикации для каждого инфицированного пациента включают в себя прекращение прогрессирования повреждения СОЖ, стабилизацию или уменьшение риска развития рака желудка и пептических язв, разрешение воспаления СОЖ, стабилизиацию или восстановление функции желудка, включая желудочную секрецию, излечение пептических язв и снижение риска НПВП-гастропатий. При прогрессировании хронического гастрита до атрофических форм с кишечной метаплазией или без нее, а также при тяжелых фундальных хронических гастритах риск развития рака желудка все равно повышен, поэтому в таких случаях эрадикация инфекции должна сочетаться с последующим наблюдением.

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. Поэтому большинству инфицированных пациентов рекомендуется проведение эрадикационной терапии, если нет противопоказаний или конкурирующих соображений, например сопутствующей патологии, высокого риска реинфекции, других приоритетов здоровья в обществе или высокой стоимости. Максимальные преимущества эрадикации отмечаются в тех случаях, когда еще не развивалась атрофия СОЖ, поэтому ее желательно проводить как можно раньше, прежде всего у лиц молодого возраста. Следует, однако, помнить, что эрадикация таит в себе и определенные риски для здоровья, такие как повышение риска развития аллергии и ожирения, а также различные нарушения кишечного микробиома.

XIX Національна школа гастроентерологів, гепатологів України— знакова подія для галузі

6-7 квітня за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), Української гастроентерологічної асоціації та Київського товариства гастроентерологів відбулася XIX Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні наукові та практичні досягнення в гастроентерології з позицій доказової медицини». У цьому масштабному науково-практичному форумі взяли участь вітчизняні вчені та практичні лікарі, а також зарубіжні гості, зокрема представники Франції, Італії, Нідерландів, Саудівської Аравії та Кореї. У рамках заходу, на який щороку з нетерпінням чекає вся гастроентерологічна спільнота країни, було розглянуто нові підходи до ведення пацієнтів з патологією травної системи, обговорено сучасні рекомендації щодо діагностики та лікування, представлено результати останніх клінічних досліджень. Присутні на конференції отримали унікальну можливість прослухати доповіді провідних науковців і взяти участь у дискусіях, обмінятися практичним досвідом із колегами, ознайомитися із сучасними тенденціями діагностики та лікування хворих гастроентерологічного профілю. Цією публікацію ми розпочинаємо серію статей за матеріалами XIX Національної школи гастроентерологів, гепатологів України і пропонуємо читачам стислий огляд виступів провідних вітчизняних експертів у галузі гастроентерології та гепатології.





Зацікавленість лікарів викликала програмна доповідь наукового керівника XIX Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, члена-кореспондента НАМН України, головного

позаштатного спеціаліста Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Гастроентерологія», завідувача кафедри гастроентерології, дістології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Наталії В'ячеславівни Харченко, присвячена функціональній диспепсії (ФД).

— ФД — це захворювання, що характеризується виникненням індукованих вживанням їжі диспепсичних розладів (постпрандіальний дистрес-синдром — ПДС) або епігастрального болю під час чи після їди, а також одночасною появою вищенаведених порушень (overlap syndrome — перехресний синдром); при цьому за допомогою традиційних методів діагностики неможливо визначити причини, що пояснюють наявну симптоматику.

Згідно з Римськими критеріями IV, функціональні гастродуоденальні розлади поділяють на 4 категорії:

- ФД, що включає ПДС і синдром епігастрального болю (СЕБ);
- відрижка (надмірна шлункова і надшлункова відрижка);
- порушення, пов'язані з нудотою та блюванням (синдром хронічної нудоти та блювання, синдром циклічного



блювання, синдром надмірного канабіоїдного блювання);

• синдром румінації.

У масштабних дослідженнях встановлено, що поширеність ФД у глобальній популяції варіює від 10 до 30%. Статистичні дані щодо розповсюдженості цієї патології в Україні суттєво відрізняються від загальної тенденції: станом на 2016 рік рівень поширеності ФД серед українського населення становить 0,12%. Про що може свідчити така вражаюча розбіжність світових і вітчизняних показників? Імовірно, лікарі не приділяють достатньо уваги цій нозології. Отже, питання своєчасної діагностики та ефективної корекції ФД

є доволі актуальним. Перелік факторів ризику виникнення зазначеного функціонального розладу є досить великим і стосується як соціально-економічних, так і психоемоційних та індивідуальних аспектів життя індивіда. Варто наголосити на тому факті, що куріння асоційоване з ФД лише незначною мірою, а вживання спиртних напоїв і кави взагалі не пов'язане з виникненням цього розладу.

На сьогодні патофізіологія ФД вивчена недостатнью. Вважається, що механізм виникнення цієї патології ґрунтується на порушенні взаємозв'язку гастродуоденальної зони та центральної нервової системи.

Відповідно до Римських критеріїв IV, у визначення ФД та окремих її синдромів внесено деякі корективи:

- окрім відчуття ранньої насиченості та переповнення, ПДС включає інші симптоми порушення травлення, проте печія виключена з цього переліку;
- постпрандіальне здуття в епігастральній ділянці, відрижка та нудота входять у визначення як ПДС, так і СЕБ як додаткові симптоми;
- персистуюче блювання не входить до переліку симптомів $\Phi Д$ і потребує додаткового обстеження;
- тяжкість симптомів має бути достатньою для ідентифікації стану як «набридливого», що впливає на повсякденну діяльність людини;
- для встановлення діагнозу ФД частота виникнення симптомів має бути

не менш ніж 3 випадки на тиждень для ПДС та 1 епізод для СЕБ.

Зміни торкнулися й лікування пацієнтів із ФД. Важливим критерієм ефективної терапії є чітке розмежування пацієнтів із ПДС та пацієнтів із СЕБ. Незмінними залишаються рекомендації стосовно корекції способу життя (раціоналізація харчування, дозована фізична активність, відмова від шкідливих звичок) та самонавчання. Медикаментозна терапія першої лінії для осіб із ФД включає прокінетики для корекції ПДС й інгібітори протонної помпи (ІПП) у випадку СЕБ. До засобів резерву віднесено антидепресанти, інші психотропні засоби, міорелаксанти, Н₁-антагоністи, а також фіто- та психотерапію.

Таким чином, встановлення діагнозу ФД здійснюється на підставі Римських критеріїв IV. Щоб досягти ремісії симптомів, необхідно застосовувати комплексний підхід, використовуючи препарати з доведеною клінічною ефективністю.



Про нові рекомендації щодо діагностики та лікування інфекції, зумовленої *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), з урахуванням положень Маастрихтського консенсусу V розповів член прези-

дії Української гастроентерологічної асоціації, член Європейської асоціації з вивчення печінки та Американської гастроентерологічної асоціації, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник.

- У 2015 р. у Флоренції відбулася V Узгоджувальна конференція з діагностики та лікування інфекції, спричиненої *H. pylori*, — Маастрихт V, у якій взяли участь 43 експерти з 23 країн світу. Результатом їхньої роботи стало внесення до консенсусу суттєвих доповнень, які стосуються клінічних проявів хелікобактерної інфекції, що потребують лікування, та модернізації методів діагностики. Також у документі висвітлено нові тенденції в профілактиці та терапії захворювання й розглянуто взаємозв'язок мікробіоти шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і *H. pylori*.



подія

Першим твердженням консенсусу став той факт, що *H. pylori*-асоційований гастрит – це самостійне інфекційне захворювання, яке не залежить від наявної симптоматики та ускладнень. Прогресування процесу призводить до розвитку виразкової хвороби, атрофічного гастриту, аденокарциноми шлунка та MALT-лімфоми. З метою зниження ризику розвитку цих захворювань усім пацієнтам, у яких підтверджено інфікування H. pylori, необхідно провести ерадикаційну терапію. Запропоновано стратегію test and treat (з англ. – «діагностуй і лікуй») для пацієнтів із невивченою диспепсією. Доведено, що для регіонів із високою поширеністю інфікування *H. pylori* (>20%) цей підхід є клінічно та економічно доцільним. Клініцистам важливо пам'ятати, що стратегія test and treat не використовується в осіб похилого віку та пацієнтів із тривожними симптомами. У регіонах із низьким рівнем розповсюдженості H. pylori в пацієнтів із диспепсичними розладами рекомендоване виконання ендоскопічного обстеження верхніх відділів травного тракту (при необхідності – біопсії) та проведення подальшого лікування.

Доведено, що *H. pylori* має виражений вплив на секрецію соляної кислоти в шлунку, тому успішна ерадикаційна терапія супроводжується не тільки ліквідацією проявів гастриту, а й нормалізацією кислотності. Рекомендації Маастрихту V стосуються й функціональних розладів. Встановлення діагнозу ФД передбачає відсутність інфікування *H. pylori* після первинного виключення *H. pylori*-асоційованого гастриту та підтвердження успішної ерадикаційної терапії.

Актуальним питанням внутрішньої медицини є коморбідний перебіг серцево-судинних захворювань і *H. руlогі*-асоційованого гастриту. Призначення таким пацієнтам препаратів ацетилсаліцилової кислоти (АСК), антитромбоцитарних засобів та антикоагулянтів підвищує ризик кровотечі з виразки. Наявність в анамнезі виразкової хвороби та прийом АСК, нестероїдних протизапальних засобів чи коксибів є прямим показанням до обстеження пацієнта на наявність *H. руlогі*.

Найбільш вивченим неінвазивним методом виявлення *H. pylori* є уреазний дихальний тест, який рекомендується використовувати при первинному

обстеженні хворих та з метою контролю ефективності ерадикації. Тест проводиться не раніше 4-8-го тижня після закінчення антихелікобактерної терапії. Альтернативним варіантом ϵ лабораторне дослідження на виявлення антитіл до H. pylori в калі. Швидкі серологічні тести для підтвердження хелікобактерної інфекції можуть використовуватися у випадку їх встановленої валідності.

У разі призначення схеми ерадикації *Н. руloгі*, яка включає кларитроміцин, рекомендується оцінка чутливості бактерії до цього антибіотика. Якщо вперше проведена антихелікобактерна терапія не була ефективною, з метою адекватної корекції призначеної схеми показані виділення культури та визначення чутливості *Н. руlогі* до антибіотиків (при виконанні ендоскопічного обстеження). З метою неінвазивного дослідження стану слизової оболонки



шлунка визначають рівень пепсиногену крові. Біопсія дає інформацію про наявність атрофічних змін у шлунку, локалізацію ураження слизової оболонки, а також про можливі ризики розвитку неопластичного процесу.

Складність лікування *H. pylori*-асоційованого гастриту пояснюється зростанням резистентності бактерії до антибіотиків у більшості країнах світу. З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії необхідно дотримуватися таких рекомендацій:

• застосовувати квадротерапію з вісмутом або ІПП в комплексі





з трьома антибактеріальними засобами (амоксициліном, кларитроміцином, метронідазолом);

- збільшити тривалість терапії;
- у разі неефективності ерадикації призначити антибіотики з урахуванням чутливості *H. pylori*;
- використовувати високі дози ІПП з метою пригнічення секреції соляної кислоти.

Антихелікобактерна терапія має враховувати регіональну й індивідуальну чутливість H. pylori до антибіотиків (це стосується кларитроміцину, метронідазолу та левофлоксацину). Слід зазначити, що використання схеми антихелікобактерної терапії, яка містить фторхінолон, є резервним варіантом, тобто терапією 2-ї лінії.

Разом із тим необхідно пам'ятати, що H. pylori — це основний, але не єдиний тригерний чинник, що викликає захворювання шлунка. Низка інших мікроорганізмів здатна спровокувати розвиток ускладнень H. pylori-асоційованого гастриту. Якісного контролю за станом мікробіоти шлунка можна досягнути за допомогою призначення пробіотиків з доведеною клінічною ефективністю.



Доповідь, присвячену веденню пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями та коморбідною патологією, представив завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського

національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олег Якович Бабак.

Випадки ізольованого ураження одного органа зустрічаються вкрай рідко. Приблизно в 50% хворих, які звертаються до сімейного лікаря, терапевта чи гастроентеролога, діагностують коморбідну патологію. Актуальність питання пояснюється тим фактом, що 30-60% пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями мають супутню патологію серцево-судинної, ендокринної чи дихальної систем. Така ситуація загрожує обтяженням перебігу патологічного процесу, нерідко супроводжується поліпрагмазією та зниженням ефективності базисної терапії, підвищує ризик виникнення ускладнень.

У пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями та коморбідною патологією найчастіше причинами звернення до лікарів є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), H. pyloriасоційована пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, синдром подразненого кишечника. У більшості випадків лікування таких хворих передбачає призначення одразу декількох лікарських препаратів. Розглянемо варіант поєднання ГЕРХ і кардіальної симптоматики. Обидва стани характеризуються наявністю болю за грудиною. Приблизно в 51% хворих причиною цього симптому при інтактних коронарних судинах (що підтверджено результатом селективної коронарографії) є ГЕРХ. Препаратами вибору для усунення кислотозалежних станів при коморбідній патології є ІПП. Одним з найбільш ефективних представників зазначеного класу лікарських засобів є пантопразол, який характеризується тривалим селективним кислотоінгібуючим ефектом (до 46 год), високим профілем безпеки, доброю переносимістю, стабільною біодоступністю і чітким контролем за кислотоутворювальною функцією шлунка після першого прийому препарату. Пантопразол не потребує корекції дози в пацієнтів різних вікових категорій. Важливою характеристикою препарату є низький рівень його взаємодії з іншими лікарськими засобами. Це дає можливість комбінувати пантопразол з іншими медикаментами та досягти бажаного терапевтичного ефекту.

Застосування пантопразолу доцільне у випадках одночасного прийому інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та ІПП; антихелікобактерної терапії на фоні цукрового діабету; лікування пацієнтів похилого віку, оскільки зазвичай вони приймають велику кількість препаратів різних фармацевтичних груп; застосування лікарських засобів із вузьким терапевтичним вікном; при необхідності призначення ІПП пацієнтам, які отримують клопідогрель.

Кислотозалежні захворювання також часто супроводжуються абдомінальним болем спастичного характеру. При виборі ефективного спазмолітика слід враховувати вираженість спазмолітичної та анелгезуючої дії препарату. Важливо, щоб лікарський засіб не маскував симптоматику, яка може свідчити про наявність гострого невідкладного стану. Цим критеріям, зокрема, відповідає дротаверин. З метою запобігання

Продовження на стор. 10.

XIX Національна школа гастроентерологів, гепатологів України— знакова подія для галузі

Продовження. Початок на стор. 8.

ускладненням ерадикаційної терапії доцільно використовувати пре- та пробіотики.



Про роль манометрії верхніх відділів ШКТ у виборі методу лікування ФД розповів директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), віцепрезидент Україн-

ської гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.

ФД, в основі якої лежить порушення нормальної моторики ШКТ,
 в більшості випадків є діагнозом виключення. Вивчення координації моторики ШКТ — ключовий момент у вирішенні питання коректної діагностики функціональних диспепсичних розладів та їх ефективного лікування.

Манометрія — це об'єктивний метод діагностики дисмоторики верхніх відділів ШКТ, сегментарного та дифузного езофагоспазму, ахалазії стравоходу, неспроможності сфінктерів і ліквідації

антирефлюксного бар'єра. Використання сучасного апаратно-програмного комплексу дозволяє виявити порушення функції травного каналу в режимі реального часу та визначити тригерні чинники цього розладу. Вимірювання тиску в досліджуваній ділянці виконується за допомогою балонної манометрії під рентгенологічним або відеоендоскопічним контролем відкритим катетером при його переміщенні зі стравоходу в шлунок. Ця методика є перспективним напрямом об'єктивізації функціонального стану ШКТ. З цієї причини висловлюються пропозиції щодо використання манометрії як золотого стандарту для верифікації таких захворювань, як ГЕРХ, ФД і синдром подразненого кишечника.

Лікування пацієнтів з хронічним гастритом і ФД передбачає нормалізацію моторики і кислотності шлунка та ДПК, ерадикацію *H. pylori* та регуляцію психоемоційного стану.

Комплексний та індивідуальний підхід до лікування кислотозалежних захворювань забезпечує регресію симптомів і покращення стану пацієнта. Зокрема, підвищити ефективність антихелікобактерної терапії дозволяє включення до її схеми препарату

вісмуту субцитрату колоїдного, який має виражену цитопротекторну дію. Ключовим компонентом лікування кислотозалежних захворювань, безперечно, є контроль за продукцією соляної кислоти в шлунку. Останнім часом рекомендується застосовувати ІПП, метаболізм яких меншою мірою залежить від генетичного поліморфізму СҮР2С19 (наприклад, езомепразол). Це дозволяє досягти прогнозованого кислотосупресивного ефекту та підвищити результативність лікування. Проте антисекреторна терапія не завжди дозволяє ліквідувати абдомінальний біль, особливо в пацієнтів, у яких кислотозалежні захворювання поєднані із супутньою патологією біліарної системи. У таких хворих у комплексному лікуванні доцільно застосовувати селективні спазмолітичні засоби (зокрема, мебеверин), оскільки це дозволяє забезпечити позитивну клінічну динаміку з боку жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, що підтверджується даними ультразвукового дослідження і результатами фракційного дуоденального зондування.



Доповідь про комбіновану терапію і вибір лікувального підходу при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) представив професор кафедри внутрішньої медицини № 1

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Андрій Едуардович Дорофеєв.

- У зв'язку зі зростанням поширеності ЗЗК, особливо їх тяжких форм, значними вартістю та тривалістю терапії, високою частотою розвитку ускладнень, які потребують оперативної корекції, у реальній клінічній практиці, як ніколи, актуальним є питання щодо проведення максимально ефективного консервативного лікування цієї патології. Зокрема, сучасна концепція глибокої ремісії передбачає такий алгоритм дій: усунення клінічних симптомів хвороби, нормалізацію ендоскопічної та гістологічної картини, покращення якості життя пацієнтів, зниження частоти госпіталізацій та інвалідизації. Вибір терапевтичної тактики при ЗЗК залежить від поширеності та локалізації уражень, клінічної форми та ступеня тяжкості захворювання, наявності позакишкових уражень, а також клінічної, ендоскопічної та гістологічної активності процесу. Стандартну терапію хворих на ЗЗК зазвичай розпочинають із застосування препаратів месалазину, а за відсутності бажаного результату її доповнюють стероїдними гормо-

Ефективність препаратів, які застосовують у лікуванні ЗЗК, залежить від ступеня контакту діючої речовини зі слизовою оболонкою кишечника. Тому при проктитах доцільним є локальне введення лікарських засобів у вигляді супозиторіїв, ректальної піни чи клізм. При ураженні вищих відділів кишечника призначають пероральний прийом препаратів. Сучасним препаратом месалазину є Салофальк, гранули якого забезпечують тривалий і рівномірний розподіл діючої речовини безпосередньо в зоні запалення. Цей ефект досягається завдяки подовженню вивільнення месалазину: зовнішня оболонка гранул розчиняється при рН вище 6, що забезпечує стійкість препарату до агресивного шлункового вмісту, а полімерне матричне ядро дозволяє розподілити гранули месалазину по всьому кишечнику. За рахунок вдосконаленої лікарської форми можливе швидке досягнення ремісії ЗЗК при однократному дозуванні препарату. Гранули препарату Салофальк збільшують площу контакту діючої речовини зі слизовою оболонкою кишечника. При цьому прийом їжі не впливає на його фармакокінетику та ефективність терапії цим препаратом.

Інноваційним представником стероїдних гормонів, який наразі широко застосовують у терапії хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту (НВК), є топічний препарат Буденофальк. Він доступний як для перорального прийому (тверді капсули з кишково-розчинними гранулами), так і для ректального введення (піна). Великою перевагою цього лікарського засобу порівняно з системними кортикостероїдами є висока афінність до стероїдних рецепторів, яка у 60 разів вища, ніж у преднізолону. Ця особливість препарату значно підвищує його ефективність. Будесонід метаболізується в печінці при першому проходженні, тому не впливає на загальний метаболізм і рівень кортизолу крові, що підтверджують результати клінічних досліджень. У випадку високої активності патологічного процесу в кишечнику можна використовувати комбіновану схему гормональної терапії, яка включає системні кортикостероїди і топічний стероїд Буденофальк. Таке поєднання лікарських засобів дозволяє значно знизити дозу системних гормонів (преднізолону), внаслідок чого – зменшити частоту побічних ефектів. Ректальне введення будесоніду у формі піни може стати альтернативою месалазину при лікуванні проктиту.

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороби Крона та коліту (ЕССО), терапія НВК легкого ступеня включає препарати месалазину і топічний стероїдний гормон. Лікування середньотяжкої та тяжкої форм НВК передбачає застосування комбінації системних і топічних стероїдів, месалазину, а також імуносупресивних препаратів та біологічної терапії.

Слід враховувати те, що слизова оболонка кишечника здійснює низку важливих функцій: бар'єрну, захисну, імунну, цитопротекторну, із забезпечення транспортування поживних речовин, аутофагії, проліферації та апоптозу. Невід'ємною складовою кишки є її мікрофлора, яка відіграє важливу роль у забезпеченні нормального функціонування органа. Терапія НВК часто супроводжується розвитком дисбіозу, що потребує корекції та призначення пре- та пробіотиків, антибіотиків чи виконання фекальної трансплантації. Отже, мета терапії хворих на 33К – не тільки регресуваня клінічної симптоматики, а й забезпечення повного контролю за запальним процесом і запобігання прогресуванню ураження слизової оболонки кишечника.

Підготувала **Ілона Цюпа**





3 MICT Клинические последствия конкуренции лекарств в практике врача-гастроэнте

Римский консенсус IV пересмотра?

Хвороби тонкої та товстої кишок

возможности применения

Поликомпонентный синбиотик Лактимак Форте:

	МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ
Клинические последствия конкуренции	
лекарств в практике врача-гастроэнтерол	iora
В.И. Вдовиченко	
Энтеросорбция при кишечных инфекциях:	
современные возможности	
Синдром раздраженного кишечника.	
Что нового в диагностике предлагает	
Dunawii vanaanava IV manaanama?	

	ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
Современные подходы к диагностике и лечению инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в Украине в свете Маастрихтского консенсуса V С.М. Ткач	7
XIX Національна школа гастроентерологів, гепатологів України – знакова подія для галузі Н.В. Харченко, І.М. Скрипник, О.Я. Бабак та ін	
Распространенные ошибки в практике гастроэнтеролога, которых можно избежать Е.М. Бака, М.Б. Щербинина, Л.С. Левенец	
Инновации в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни К.У. Хоуден.	
Современные подходы к лечению функциональной кишечной патологии С.М. Ткач	
Использование двойных доз ингибиторов протонна в качестве кислотосупрессивной терапии: в каких случаях это целесообразно?	
С.М. Ткач	40-41
Как предотвратить эту последовательность? Г.А. Соловьева	42-43

	ГЕПАТОЛОГІЯ
Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря	5-6
Алкогольний гепатит: реалії клінічної практики В.В. Чернявський	12-13
Излечение вирусного гепатита С: реальность, которую больше нельзя игнорировать	
Л.В. Мороз	14-15
с хроническими заболеваниями печени: мнения ведущих украинских экспертов	
Т.Д. Звягинцева, О.Я. Бабак	20-21
Особенности интерпретации патологических результатов биохимических печеночных тестов	
О.В. Швец	26-29
Неалкогольная жировая болезнь печени: что нового?	

	колопроктологія
Ведолизумаб: за рамками возможностей стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника Н.В. Харченко, М. Мосли, А.Э. Дорофеев	17-18
Эволюция терапии воспалительных заболеваний кишо в фокусе внимания ведолизумаб М. Мосли	ечника:
Подготовка кишечника к колоноскопии малообъемным раствором полиэтиленгликоля с аскорбиновой кислотой (Мовипреп®)	
Персонализированная терапия метастатического колоректального рака: роль панитумумаба Дж. Э. Роджерс	36-39

дж. Э. Роджерс	
	ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк, Я.М. Телекі	30-32
патогенетична фармакотерапія М.В. Хайтович	45-46



AHOHC

Українська Гастроентерологічна Асоціація

З'їзд гастроентерологів України

28-29 вересня, м. Київ

Місце проведення: міжнародний конгрес-центр «Український Дім» (вул. Хрещатик, 2).

Наукова програма передбачає проведення пленарних і секційних засідань, круглих столів, панельних дискусій, лекцій, майстер-класів та ін. Заплановано секції з питань:

- діагностики, лікування та профілактики хвороб ШКТ, біліарної системи, підшлункової залози, а також коморбідної патології;
- ролі раціонального харчування в профілактиці та лікуванні захворювань органів травлення й інших органів і систем;
 - громадського здоров'я;
 - організаційної та правової бази роботи лікарів;
 - діяльності УГА і її регіональних осередків та ін.

У роботі з'їзду візьмуть участь представники Об'єднаної Європейської гастроентерологічної асоціації (UEG) та провідні фахівці різних країн світу. До участі запрошуються гастроентерологи, терапевти, ендоскопісти, сімейні лікарі, дієтологи, лікарі інших спеціальностей з України, країн СНД

On-line реєстрація на сайті: www.gastroukr.org Оргкомітет

Голова — член-кореспондент НАМН України д. мед. н., професор Н.В. Харченко

Технічний організатор — ТОВ «Конференції України Груп» Тел.: +380 (44)520-27-27, +380 (67)209-69-07

Алкогольний гепатит: реалії клінічної практики

Захворювання печінки, що розвиваються внаслідок зловживання алкоголем, роблять вагомий внесок в показники захворюваності і смертності в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вживання алкоголю щорічно призводить до смерті близько 3,3 млн осіб (К.R. Chacko, J. Reinus, 2016). Однак, незважаючи на достатню поінформованість громадськості про небезпечні наслідки зловживання алкоголем, обсяги споживання спиртних напоїв зростають і водночас закономірно збільшуються показники захворюваності та смертності від алкогольної хвороби печінки (АХП). Наразі терміном АХП позначають широкий спектр уражень печінки, спричинених токсичним впливом алкоголю: стеатоз печінки, гострий алкогольний гепатит (АГ), фіброз та цироз печінки (ЦП). Встановлено, що алкогольний ЦП складає майже 50% у структурі смертності від ЦП і 1% — у структурі смертності від усіх причин у світі (М. Masarone et al., 2016). Близько 38% усіх операцій з трансплантації печінки в Європі останніми роками виконуються саме через АХП (R. Adam et al., 2012).

Слід зазначити, що той чи інший ступінь стеатозу печінки має місце у 90% осіб, що зловживають алкоголем (Р. Mathurin et al., 2007). Показники смертності при тяжкому перебігу АГ дуже високі – 20-50% протягом 3 міс з моменту діагностування захворювання (D. Arsene et al., 2016; Р. Mandrekar et al., 2016), тому таким хворим слід негайно призначати лікування, запорукою успіху якого, безперечно, є повна абстиненція. У рамках XIX Національної школи гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні наукові та практичні досягнення в гастроентерології з позицій доказової медицини» (6-7 квітня, м. Київ) про практичні нюанси ведення пацієнтів з АГ докладно розповів доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Володимир Володимирович Чернявський. Ця доповідь викликала особливу зацікавленість учасників форуму, оскільки викладені в ній теоретичні положення були проілюстровані розглядом конкретного клінічного випадку цього захворювання.

 За обсягами споживання алкогольних напоїв Україна посідає 5-те місце у світі. Згідно з офіційними статистичними даними, сьогодні показник вживання алкоголю в Україні дорівнює 15,6 л на людину, при цьому від 5 до 10% дорослого населення нашої країни страждають на хронічний алкоголізм та потребують відповідного медичного нагляду, а у 15% з них впродовж 10-20 років розвивається ЦП. Що ж стосується АГ, то він наявний у 10-35% пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з алкоголізмом. Більш ніж у 50% пацієнтів виявляють захворювання печінки пізньої стадії, ускладнене ЦП (часто – декомпенсованим). Навіть при відносно низькому ступені тяжкості АГ приблизно у 50% пацієнтів є ризик його прогресування з розвитком ЦП. Слід зазначити, що уявлення про хронічний алкоголізм як про захворювання, що переважно зустрічається в асоціальних прошарках населення, уже не відповідає реальності – все частіше лікарі-гастроентерологи стикаються з випадками, коли воно формується в осіб з високим рівнем соціального

благополуччя і до певного часу залишається «прихованою» проблемою.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 6 листопада 2014 р. за № 826 затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ. При створенні цього документа за основу було взято Рекомендації Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) щодо ведення хворих з алкогольним гепатитом, які засновані на доказах та відображають найкращу сучасну практику надання допомоги цій категорії пацієнтів. Проте, незважаючи на наявність уніфікованого протоколу, клінічна практика зайвий раз підтверджує, що пацієнти з АХП та АГ, як ніхто, потребують індивідуального підходу до ведення.

Як правило, самі пацієнти не визнають наявності в них алкогольної залежності та не звертаються по медичну допомогу, через що АХП діагностується вже на досить пізніх стадіях, коли клінічні симптоми

ураження печінки яскраво маніфестують. Водночас пацієнти переконані в тому, що вживають алкоголь у помірній кількості, яка «безпечна» для здоров'я. Експерти ВООЗ чітко роз'яснюють, що під «помірним вживанням алкоголю» мається на увазі вживання алкогольних напоїв не частіше 1 разу на місяць у дозі, яка не спричиняє помітного сп'яніння. При цьому людина цілком зберігає контроль над кількістю випитого алкоголю і здатність критично оцінювати свою поведінку, в неї не порушується моторика і координація. Людина вживає спиртні напої, не відчуваючи в них потреби, причому, як правило, намагається уникнути таких ситуацій і дозволяє собі випити лише «за традицією» або «за компанію». Людина вживає переважно слабоалкогольні напої, а якщо їй доводиться випити міцний (40°) напій, вона відчуває відразу та прояви інтоксикації.



• неважливо що, важливо скільки;



В.В. Чернявський

- для чоловіків це приблизно 60 мл горілки або інших міцних напоїв, або 300 мл сухого вина (9-11°), або 660 мл пива (4-5°), для жінок ці кількості слід розділити навпіл;
- ушкодження печінки вже існує, якщо за 3-4 дні поспіль вжито >80 г етанолу на добу.

NB! Поняття «безпечна доза» існує лише для здорових людей!



- одиниця (ОД) алкоголю = % спирту в напої кількість напою (мл) / 1000;
- норма 2-3 ОД для жінок, 3-4 ОД для чоловіків;
- обов'язково повинно бути як мінімум 2 «сухих» дні на тиждень!

Недотримання будь-якої з цих норм призводить до формування алкогольної залеж-

ності — питання лише в тому, як швидко.

Клінічний випадок

На амбулаторну консультацію звернулася пацієнтка Т. (36 років) зі скаргами на загальну слабкість, погане суб'єктивне самопочуття, підвищення температури тіла до 37,2°С. Скарги з'явилися близько 2 тижнів тому, у зв'язку з чим вона попередньо звернулася до гастроентеролога приватної клініки. У результаті обстеження було встановлено діагноз: хронічний активний гепатит з переходом у ЦП. Була рекомендована госпіталізація та призначено таке лікування: дексаметазон внутрішньом'язово (в/м), S-аденозил-метіонін внутрішньовенно (в/в), аргініну глутамат в/в, вітаміни В1 та В6 в/м, вітамін С в/в, силімарин перорально та пробіотики. Але пацієнтка відмовилася від цього лікування через наявність у схемі гормонів. Встановлення діагнозу ЦП та стероїдофобія спонукали пацієнтку повторно звернутися до лікарів з метою отримання альтернативної консультації і обговорення можливостей проведення лікування без застосування кортикостероїдів. З анамнезу життя відомо, що пацієнтка вже більш ніж 10 років майже щодня вживає різноманітні дорогі алкогольні напої, при цьому точну кількість випитого не фіксує. Залежність від алкоголю пацієнтка заперечує і вважає, що вживає алкогольні напої «помірно».

Раніше скарг на стан здоров'я не було, відомостей про травми, гемотрансфузії чи операції в анамнезі немає. Має власний бізнес, не курить, активно займається спортом (фітнес, пілатес, аеробіка).

Об'єктивно:

Стан задовільний. ІМТ=17,6 кг/м². Язик яскравочервоного кольору. Печінка збільшена, дуже щільна, безболісна; її права частка пальпувалася на 10-12 см нижче реберної дуги, ліва – на 5-7 см. Відзначається незначне розширення підшкірних вен передньої черевної стінки. Асцит відсутній, за даними ультразвукового дослідження відзначаються нормальні розміри портальної і селезінкової вени, селезінки, нормальний гепатопетальний кровотік.

Лабораторні дані на момент звернення:

При аналізі лабораторних показників звертає на себе увагу гіпокоагуляція, зокрема зниження протромбінового часу та протромбінового індексу (табл.). Характерним є підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) при нормальному рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), а також істотне підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ). ФіброТест показав результат F4, що мало б свідчити про наявність цирозу печінки, проте надалі не підтвердилося.

Таблиця. **Лабораторні показники в пацієнтки Т.** на момент звернення за консультацією

	Норма	Дані пацієнтки
Протромбіновий час (с)	9,8-12,1	19,2
Протромбіновий індекс (протромбін за Квіком,%)	70-130	36
Міжнародне нормалізоване відношення	До 1	1,8
Активований частковий тромбопластиновий час	22,7-31,8	38,1
Тромбіновий час	14-21	19,1
Фібриноген	1,8-3,5	3
АЛТ	До 33	20
ACT	До 32	75
П	5-36	1030
ЛФ	55-104	320
Фібротест	FO	F4

Оцінка за тестом САGE склала 2 бали (свідчить про наявність прихованої алкогольної залежності), індекс Меддрея – 34 (свідчить про тяжкий АГ), індекс МЕLD – 15 (ризик смерті протягом найближчих 3 міс становить 13%).

Від консультації нарколога пацієнтка категорично відмовилася. Через те що індекс Меддрея склав 34 (>32), хворій показана госпіталізація та специфічна протизапальна терапія (преднізолон), від якої вона категорично відмовилася, що зумовило призначення їй терапії пентоксифіліном. Оскільки в клінічній картині в пацієнтки спостерігалися цитоліз та запалення, холестаз, порушення детоксикаційної та білково-синтетичної функції печінки, доцільним було визнано також проведення патогенетичного лікування. Зокрема, як стабілізатор мембран гепатоцитів було обрано оригінальний препарат на основі ЕФЛ – Ессенціале® Форте Н.

Призначене лікування:

- пентоксифілін 400 мг 3 рази на добу протягом приблизно 4 тижнів;
- Ессенціале[®] Форте Н 2 капсули 3 рази на добу тривало;
- УДХК 750 мг 1 раз на добу протягом 3 міс;
- L-орнітину-L-аспартат 2 пакетики 3 рази на добу 4 тижні.

При подальшому тривалому (>2 років) спостереженні за пацієнткою було встановлено, що періодично вона все ж таки поверталася до зловживання алкоголем тобто відбувалися епізодичні «зриви», які були об'єктивно підтверджені помірним підвищенням у цей час рівнів АСТ та ГГТ. Пацієнтку вдалося переконати в необхідності консультації нарколога, але його рекомендацій вона не дотримувалась. Оцінка динаміки лабораторних показників на тлі проведеного лікування показала зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня альбуміну та збільшення протромбінового часу та протромбінового індексу. Це свідчить про ефективність лікування, але при цьому критично важливою є абсолютна відмова від алкоголю, оскільки навіть періодичний мінімальний його токсичний вплив є причиною персистенції АГ. Дані ФіброТесту та еластометрії (F1) свідчать про відносну цінність визначення лабораторних маркерів фіброзу в первинній діагностиці у даної категоріїї пацієнтів.

КОНФЕРЕНЦІЯ

Найбільш простим, рутинним тестом, який дозволяє визначити наявність у людини прихованої залежності від алкоголю та рекомендований до широкого застосування у клінічній практиці, є тест CAGE. Він містить 4 питання, на які має відповісти пацієнт.

- 1. Чи виникало у вас відчуття того, що вам слід зменшити вживання спиртних напоїв?
- Чи виникало у вас відчуття роздратування, якщо хтось із оточення говорив вам про необхідність обмежити вживання спиртних напоїв?
- 3. Чи виникало у вас відчуття провини, пов'язане з вживанням спиртних напоїв?
- 4. Чи доводилося вам починати ранок з порції спиртного після епізоду вживання алкогольних напоїв, що мав місце напередодні?

Кожна відповідь «ні» оцінюється як 0 балів, відповідь «так» — як 1 бал. Загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність у людини клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю. Це є приводом рекомендувати такому пацієнту звернутися за консультацією до нарколога.

Що ж стосується прогнозу при АГ, то його можна оцінити для кожного конкретного пацієнта, розрахувавши так звану дискримінантну функцію, або індекс Меддрея. Він є критерієм тяжкості АГ та розраховується за такою формулою:

Iндекс Mеддрея = $4,6 \times (\Pi Y$ пацієнта — ΠY контроль) + показник вмісту загального білірубіну в сироватці крові (мг/дл),

де ПЧ – протромбіновий час у секундах. Прогноз АГ вважається несприятливим при значенні індексу Меддрея ≥32. Індекс Меддрея, рівний 32-54, є терапевтичним вікном для лікування стероїдами.

Прогноз смертності протягом 90 діб після встановлення діагнозу АГ можна розрахувати, визначивши так званий індекс MELD (модель діагностики термінальної стадії захворювання печінки) за такою формулою:

 $Iндекс\ MELD = 3.8 \times log_e\ (білірубін, мг/дл)$ $\times 11,2 \times log_e (MHB) + 9,6 \times log_e$ (креатинін, мг/дл) + 6,4,

де log_e- натуральний логарифм, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

Прогноз 90-денної виживаності вважається несприятливим при значенні індексу

Для швидкого розрахунку цих показників лікарям-практикам доцільно використовувати доступні в інтернеті онлайн-калькулятори.

Згідно з Рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації. Американської колегії гастроентерологів та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AGA-ACG-AASLD) щодо лікування алкогольного гепатиту (2012), усі пацієнти з АГ потребують відповідних консультацій кваліфікованих фахівців-наркологів для забезпечення повної відмови від вживання алкоголю (клас 1, рівень В). Усіх пацієнтів, які страждають на АГ або АХП пізньої стадії, необхідно перевірити на наявність порушень режиму харчування (білково-калорійної недостатності), а також дефіциту вітамінів та мінералів. Пацієнтам із захворюванням тяжкого ступеня показана агресивна терапія з проведенням ентерального харчування (клас 1, рівень В). Пацієнти з АГ низького та середнього ступеня тяжкості (індекс Меддрея <32) без печінкової енцефалопатії в разі зниження рівня білірубіну або індексу Меддрея протягом першого тижня після госпіталізації повинні перебувати під ретельним наглядом. Такі пацієнти можуть не потребувати специфічних медикаментозних втручань, і за наявності в них зазначеної сприятливої динаміки можна обмежитися нутритивною підтримкою і суворою абстиненцією (клас III, рівень А). Хворим з індексом Меддрея ≥32 показане лікування кортикостероїдами (преднізолон 40 мг/добу впродовж 28 днів з подальшим поступовим зниженням

дози впродовж 2 тижнів до повної відміни). За наявності протипоказань до прийому кортикостероїдів у цих пацієнтів можна розглянути доцільність призначення пентоксифіліну по 400 мг перорально тричі на день протягом 4 тижнів.

У реальній клінічній практиці при АХП широко використовують гепатопротектори. Препарати цієї групи часто не включаються до клінічних настанов через те, що вони призначені для патогенетичного, а не для етіотропного лікування. Але це жодним чином не скасовує доцільності їх застосування в комплексному лікуванні АГ і АХП. Хоча поки що не отримано переконливих даних щодо зниження смертності від АГ чи поліпшення якості життя пацієнтів на тлі застосування гепатопротекторів, при їх курсовому призначенні спостерігається очевидна позитивна динаміка лабораторних маркерів АХП та зокрема АГ, яка розглядається як об'єктивна ознака поліпшення стану пацієнтів. Так, при алкогольному ураженні печінки патогенетично обгрунтованим є призначення оригінального препарату Ессенціале[®] Форте Н, який вже тривалий час застосовується у клінічній практиці, має солідну доказову базу та добре зарекомендував себе з позицій ефективності, безпеки та переносимості. Ессенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), які входять до складу Ессенціале® Форте H, це пластичний матеріал для регенерації гепатоцитів. Водночас наразі добре відомо, що ключовим чинником ініціації запалення в печінці є оксидативний стрес, тому антиоксидантні властивості ЕФЛ у складі Ессенціале® Форте Н сприяють реалізації протизапального ефекту цього препарату. На сьогоднішній день у науковій літературі містяться дані 121 експериментального та 217 клінічних досліджень, присвячених вивченню впливу ЕФЛ на процеси запалення й регенерації в печінці. Доказова база, що обгрунтовує клінічне застосування оригінального гепатопротектора Ессенціале® Форте Н, загалом налічує 255 клінічних досліджень. Терапія із застосуванням цього препарату характеризується хорошим комплаєнсом. Переважними показаннями до призначення ЕФЛ є патогенетичне лікування уражень печінки та профілактика (тобто власне гепатопротекція). Слід зазначити, що терапія Ессенціале® Форте Н має для пацієнтів з АГ та АХП ще й певне мотиваційне значення: оскільки курс лікування має бути тривалим, у лікаря є аргументи для того, щоб за ефективної підтримки нарколога переконати хворого відмовитися від вживання алкоголю хоча б на період лі-

Таким чином, для пацієнтів з АГ критично важливою є повна відмова від алкоголю, але слід розуміти, що сама по собі вона не гарантує цілковитого відновлення функцій печінки. За 18 міс абсолютної абстиненції лише у 27% пацієнтів спостерігається повне відновлення, у 55% відзначається стала гістологічна картина персистуючого АГ, а у 18% відбувається прогресування до циротичних змін у печінці. Патогенетичне лікування хронічних захворювань печінки гепатопротекторами є обґрунтованим і повинне використовуватись у пацієнтів з АГ. При виборі конкретного гепатопротектора важливим є індивідуальний підхід до кожного пацієнта залежно від наявних у нього клініко-лабораторних синдромів ураження печінки. Необхідними елементами комплексного лікування хворих на АХП та зокрема на АГ є наркологічна підтримка, повноцінне харчування та гепатопротекторна терапія, яку, виходячи з патогенезу захворювання, логічно реалізовувати, в тому числі, за допомогою препаратів на основі ЕФЛ (Ессенціале® Форте Н). У разі необхідності призначення комбінованої гепатопротекторної терапії питання про тривалість курсу лікування кожним із препаратів вирішується індивідуально.

Підготувала Олена 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 Національного медичного університету (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 Національної медичної академії післядипломної освіти (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 ДУ «Інститут 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 ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- **Б.М. Маньковський,** д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
- О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник віллілу реанімації та інтенсивної терапії

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

- **Н.В. Пасєчнікова,** д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут 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 ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
- директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ 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
- ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- **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 ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
- 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

Дніпровського 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

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасово

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Олена Терещенко ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР Наталія Шумак

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Антон Вовчек

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР Анна Аксьонова

ДИЗАЙНЕРИ Ірина Гарнатко

Наталія Дехтяр

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семеново

ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова

МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Зоя Маймескул

Мирослава Табачук

АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Ганна Дребот

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайчев ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.

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

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

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

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім Юридично підтверджений наклад.

Излечение вирусного гепатита С: реальность, которую больше нельзя игнорировать

Мы живем в удивительное время: еще недавно вирусный гепатит С (ВГС) образно называли ласковым убийцей, тем самым подчеркивая фатальность исходов этого заболевания, а сегодня современная медицина уверенно дает утвердительный ответ на вопрос о возможности его полного излечения у подавляющего большинства пациентов. Достижения в лечении ВГС, без преувеличения, являются революционными — в настоящее время он фактически стал первой социально значимой вирусной инфекцией, которую можно полностью излечить. Появление



Л.В. Мороз

в арсенале врачей столь высокоэффективного инструмента лечения пациентов с ВГС, как безинтерфероновые режимы терапии на основе противовирусных препаратов прямого действия (ППД), переводит проблематику данной патологии в совершенно иную, сугубо практическую плоскость: сегодня перед гепатологами, инфекционистами и гастроэнтерологами стоит задача активного выявления и современного, адекватного лечения таких пациентов, а перед фармацевтической индустрией и государством — задача обеспечения всем инфицированным вирусом гепатита С (HCV) людям доступа к самым современным, эффективным и безопасным этиотропным лекарственным средствам. Поскольку в последние годы в мире подходы к лечению HCV-инфекции действительно кардинально изменились, украинским специалистам крайне важно хорошо разбираться во всех сложных нюансах назначения такой терапии и понимать, какие возможности она открывает для пациентов с ВГС и общества в целом. Именно этой актуальной теме посвящена наша беседа с авторитетным отечественным экспертом в области диагностики и лечения ВГС, профессором кафедры инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктором медицинских наук Ларисой Васильевной Мороз.

? Уважаемая Лариса Васильевна, расскажите, пожалуйста, какова распространенность ВГС в нашей стране и какие генотипы вируса преобладают в его этиологической структуре?

 Средний показатель инфицированности HCV в Украине составляет около 7%, что свидетельствует о высокой распространенности ВГС. Однако инфицированность HCV в нашей стране неоднородна: этот показатель колеблется в различных регионах от 3-4% до 12,5%. Данные о распространенности HCV-инфекции напрямую зависят от качества реализации скрининговых программ: чем лучше они организованы и чем большие когорты населения обследуются, тем выше выявляемость ВГС. Что же касается генотипической структуры ВГС в Украине, то в настоящее время в ней доминирует 1-й генотип HCV – он обнаруживается более чем у 50% всех инфицированных лиц. До 20% пациентов с ВГС инфицированы 3-м генотипом HCV, до 5% - 2-м генотипом. У части пациентов может иметь место инфицирование сразу несколькими генотипами HCV, это особенно характерно для лиц, употребляющих инъекционные наркотики. У части пациентов с ВГС генотипирование HCV не проводится ввиду достаточно высокой стоимости данного лабораторного исследования.

? Как Вы считаете, необходимо ли сегодня врачам проводить рутинный скрининг HCV-инфекции и если да, то в каких категориях пациентов он должен быть обязательным?

- В европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к которому относится и Украина, проживает около 15 млн инфицированных HCV, при этом около 2/3 всех пациентов с ВГС проживают именно в Восточной Европе. С учетом того, что ВОЗ поставила задачу полностью элиминировать HCV-инфекцию в европейском регионе к 2030 г., рутинный скрининг, безусловно, необходим, поскольку он дает полное представление об инфицированности населения и позволяет четко спланировать дальнейшие действия по излечению пациентов с ВГС и предотвращению распространения инфекции в каждой стране. В настоящее время обязательному скрининговому обследованию на HCV-инфекцию подлежат следующие группы риска: доноры крови, беременные, потребители наркотиков и все лица, которым проводились любые оперативные вмешательства (в том числе стоматологические манипуляции) и парентеральные процедуры до середины 90-х гг. прошлого столетия, когда еще не существовало тестирования на антитела к HCV. Таким образом, скрининг на наличие HCV-инфекции необходимо

проводить у очень значительной части населения Украины. Однако сегодня, к сожалению, мы все еще достаточно часто диагностируем ВГС только тогда, когда у пациента уже имеет место терминальная стадия цирроза печени.

? Какие международные рекомендации по лечению ВГС существуют сегодня? Насколько протоколы и реалии лечения ВГС в Украине соответствуют данным рекомендациям?

 В настоящее время помимо большого количества национальных протоколов по диагностике и лечению ВГС, принятых в разных странах мира, существуют и авторитетные международные рекомендации профильных ассоциаций, в частности Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению печени (AASLD). Каждая страна создает собственные клинические протоколы с учетом внутренних особенностей, но вместе с тем они в значительной мере соответствуют рекомендациям указанных профильных ассоциаций. Важно отметить, что в Украине с недавнего времени, согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины от 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751», международные рекомендации имеют равную юридическую силу с национальными протоколами.

Что же касается реалий лечения ВГС в Украине, то с апреля 2013 г. по 2016 г. в нашей стране реализовывалась Государственная целевая программа по профилактике, диагностике и лечению ВГС. В рамках этой программы для пациентов с ВГС была доступна схема двойной терапии (пегилированный интерферон с рибавирином), а с 2015 г. — схема тройной терапии на основе пегилированного интерферона, рибавирина и ППД софосбувира. Однако недавно возможности лечения пациентов с ВГС в Украине существенно расширились — были зарегистрированы несколько новых ППД, и поэтому сейчас мы будем рекомендовать пациентам предпочтительное использование современных безинтерфероновых схем лечения.

? А какие режимы лечения ВГС сегодня характеризуются наиболее высокими показателями достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО)?

— Наиболее высокие показатели достижения УВО — до 99% — обеспечивают как раз современные безинтерфероновые режимы лечения (N. Afdhal et al., 2014). Их эффективность выше, чем при применении тройной терапии на основе пегилированного интерферона, рибавирина

и софосбувира, и значительно выше, чем у комбинации пегилированного интерферона и рибавирина. Помимо более высокой эффективности, предпочтительность использования сегодня именно безинтерфероновых режимов обусловлена их кардинально лучшими профилями безопасности и переносимости по сравнению с таковыми у схем на основе пегилированного интерферона. Современные безинтерфероновые режимы лечения характеризуются гораздо меньшим спектром и частотой нежелательных реакций, а также прекрасным комплайенсом.

? Как эффективность лечения и его длительность зависят от генотипа вируса? Есть ли сегодня режимы лечения, которые высокоэффективны независимо от генотипического разнообразия инфекции?

– Согласно международным рекомендациям, длительность противовирусной терапии преимущественно определяется наличием у пациента цирротических изменений в печени. При наличии цирроза печени продолжительность терапии может быть увеличена, а к ППД может быть добавлен рибавирин. Что же касается зависимости эффективности лечения от генотипа HCV, то современные безинтерфероновые режимы обеспечивают высокие показатели достижения УВО у пациентов с 1-м генотипом HCV, у которых, как известно, наблюдалась более низкая эффективность лечения при использовании схем на основе пегилированного интерферона в сравнении с пациентами, инфицированными 2-м и 3-м генотипами HCV. Кроме того, в настоящее время в мире уже одобрен так называемый пангенотипический комбинированный ППД Эпклуза (софосбувир/велпатасвир), который используется при всех генотипах вируса (от 1-го до 6-го) в течение 12 недель, причем неза висимо от ранее проводившегося лечения и наличия цирроза печени. В мире этот препарат уже используется, но в Украине он пока не зарегистрирован – очевидно, это перспектива ближайших лет.

Расскажите, пожалуйста, подробнее о ключевых преимуществах безинтерфероновых режимов противовирусной терапии перед схемами, содержащими интерферон. Каково значение профиля безопасности и переносимости режимов лечения ВГС в реальной клинической практике?

Как известно, основным нежелательным эффектом при применении схем на основе интерферона, который существенно ухудшал переносимость лечения, являлось развитие гриппоподобного синдрома. У части пациентов температурная реакция была настолько выраженной, что это становилось причиной прекращения лечения.

ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

Кроме того, для схем на основе интерферона были характерны нежелательные реакции в виде нарушений со стороны кроветворной системы, в частности панцитопения. Современные ППД лишены подобных нежелательных эффектов и в целом имеют гораздо более высокий профиль безопасности. При их применении может возникать головная боль, утомляемость, а также снижение аппетита и тошнота, однако они не препятствуют продолжению лечения. Также очень важным преимуществом некоторых современных ППД является минимальная кратность приема (1 таблетка 1 раз в сутки), обеспечивающая высокую приверженность к соблюдению режима назначенного лечения.

Сегодня в Украине уже зарегистрирован современный оригинальный препарат на основе фиксированной дозовой комбинации софосбувира и ледипасвира (SOF/LDV) — Харвони[®] производства всемирно известной американской биотехнологической компании Гилеад Сайенсиз (Gilead Sciences, Inc.). Насколько нам известно, в прошлом году наша страна впервые была включена в программу обеспечения глобального доступа (Global access program), которая позволяет осуществлять государственные закупки этого препарата по цене, составляющей всего 1% от его реальной коммерческой стоимости. Расскажите, пожалуйста, какое место в лечении ВГС занимает комбинация SOF/LDV, согласно международным рекомендациям, и каковы ключевые клинические преимущества этого препарата?

Если проанализировать международные и национальные согласительные документы по лечению ВГС, то можно отметить, что более 80% рекомендуемых к применению схем терапии составляют схемы на основе софосбувира, в частности комбинация софосбувира и ледипасвира (SOF/LDV). Препарат Харвони[®] представляет собой фиксированную дозовую комбинацию двух действующих веществ: в одной таблетке препарата содержится 90 мг ледипасвира и 400 мг софосбувира. Они воздействуют на разные мишени HCV: coфосбувир ингибирует вирусную РНК-полимеразу NS5B, а ледипасвир является ингибитором белка NS5A. Воздействие на эти 2 разные мишени эффективно прерывает репликацию HCV, а возможность приема всего 1 таблетки препарата 1 раз в сутки значительно повышает комплайенс. Данная фиксированная дозовая комбинация (Харвони[®]) может использоваться как у ранее не получавших лечения пациентов с ВГС, так и у тех больных, у которых оказался неэффективным предшествующий режим терапии (в том числе режим тройной терапии на основе софосбувира, пегилированного интерферона и рибавирина). Важно, что применение Харвони[®] также гарантирует высокую эффективность лечения независимо от наличия у пациента цирроза печени.

? Какая минимальная рекомендуемая длительность терапии фиксированной дозовой комбинацией SOF/LDV, позволяющая достичь УВО?

 Согласно данным современных клинических исследований, а также ряда международных согласительных документов, минимальная длительность терапии данной комбинацией составляет недель. Это положение относится к пациентам, ранее не получавшим лечения, к пациентам без цирроза печени и к пациентам с 1-м генотипом вируса, у которых вирусная нагрузка составляет менее 6 млн МЕ/мл. У данных категорий пациентов высоких показателей УВО можно достичь при минимальной длительности терапии комбинацией SOF/LDV. Ранее не получавшим лечение пациентам с циррозом печени, а также уже получавшим лечение больным без ЦП все-таки желательно назначать 12-недельный курс терапии. Если же у пациента диагностирован цирроз печени и он ранее уже получал лечение, целесообразно увеличить длительность терапии комбинацией SOF/LDV до 24 недель. Таким образом, в зависимости от исходных характеристик конкретного пациента перед началом терапии продолжительность применения комбинации SOF/LDV может составлять от 8 до 24 недель.

? Какие современные возможности лечения сегодня существуют для таких традиционно сложных категорий пациентов с ВГС, как больные с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени, а также пациентов, которые нуждаются в трансплантации печени?

 По моему мнению, прежде чем начинать этиотропную противовирусную терапию у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс С по классификации Чайльда-Пью), необходимо сначала стабилизировать клиническое состояние пациента. Сразу же после коррекции нежелательных клинических проявлений цирроза печени мы начинаем этиотропную терапию и таким образом препятствуем дальнейшей декомпенсации, а также предупреждаем развитие последующих осложнений, в частности первичного рака печени. При этом следует подчеркнуть, что в настоящее время в Украине единственно возможным вариантом проведения этиотропной терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени является назначение именно фиксированной дозовой комбинации SOF/LDV, поскольку только она зарегистрирована в нашей стране по данному показанию.

? Какая эффективность современных безинтерфероновых режимов лечения у пациентов, коинфицированных HCV и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)? Можно ли сегодня рассчитывать на получение у них таких же показателей частоты достижения УВО, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции?

 Те клинические исследования, которые были проведены в достаточно больших группах пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ, продемонстрировали статистически достоверно сопоставимые результаты в отношении частоты достижения УВО у пациентов с моноинфекцией HCV и с коинфекцией HCV/ВИЧ. Поэтому сегодня мы настоятельно рекомендуем этой группе пациентов этиотропную противовирусную терапию, причем предпочтительно комбинацией SOF/LDV. Это обусловлено тем, что пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ, как правило, уже получают комплексную антиретровирусную терапию, подразумевающую ежедневный прием большого количества препаратов. Поэтому для обеспечения высокого комплайенса целесообразно выбрать препарат, характеризующийся минимальной кратностью приема. Напомню, что таблетку Харвони[®] принимают всего 1 раз в сутки. Кроме того, для этой категории пациентов крайне важно, что фиксированная дозовая комбинация софосбувира с ледипасвиром (Харвони[®]) не вступает в нежелательные межлекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами и, соответственно, схемы лечения ВИЧ-инфекции можно не изменять.

Очень многие пациенты с ВГС также имеют ряд сопутствующих заболеваний, по поводу которых им назначается соответствующее медикаментозное лечение. Как в этой связи решается проблема профилактики нежелательных межлекарственных взаимодействий и есть ли сегодня противовирусные препараты, характеризующиеся минимальной вероятностью их развития?

В настоящее время в распоряжении врачей существуют таблицы лекарственных взаимодействий, которые постоянно обновляются и доступны на сайте Ливерпульского университета (www.hep-druginteractions.org). Перед назначением и планированием противовирусной терапии следует обязательно уточнить у пациента, какие сопутствующие заболевания он имеет и какие препараты получает с целью их лечения. Вводя названия принимаемых пациентом препаратов в данную таблицу, можно сразу же увидеть, какие противовирусные препараты можно назначать с учетом риска межлекарственных взаимодействий, а какие - нежелательно. Назначая этиотропную терапию пациентам с ВГС и коморбидной патологией, совместно с коллегами других специальностей мы можем на период курса приема противовирусных препаратов изменять схемы лечения того или иного сопутствующего заболевания. Таким образом, следует индивидуально

подходить к выбору оптимального режима лечения для пациента с ВГС и коморбидной патологией.

Какие существуют подходы к назначению ППД у пациентов разных возрастных категорий (в частности, у подростков, лиц пожилого и старческого возраста) и у больных с высоким индексом массы тела? Нужна ли коррекция дозы при применении у них комбинации SOF/LDV?

— Нет, при применении комбинации софосбувира и ледипасвира (Харвони®) не требуется какойлибо коррекции дозы у пациентов разных возрастных категорий. Независимо от возраста, пола и массы тела используется одинаковая дозировка препарата. Совсем недавно, 7 апреля 2017 г., препарат Харвони® был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения с целью лечения НСV-инфекции у подростков в возрасте 12-17 лет. Кроме того, в настоящее время уже начато клиническое исследование І фазы по изучению возможностей применения фиксированной дозовой комбинации SOF/LDV у беременных, инфицированных HCV (NCT02683005 в базе ClinicalTrials.gov).

Есть ли данные об эффективности комбинации SOF/LDV у пациентов с рецидивом инфекции после использования режимов на основе ППД и интерферона (в частности, комбинации софосбувир + пегилированный интерферон + рибавирин)?

— Да, сегодня такие данные есть. В клинических исследованиях убедительно показано, что даже у тех пациентов, у которых имела место неэффективность других режимов терапии (в том числе тройной терапии на основе софосбувира, пегилированного интерферона и рибавирина), назначение комбинации софосбувира и ледипасвира (Харвони®) обеспечивает высокие показатели достижения УВО, практически сопоставимые с таковыми у пациентов, ранее не получавших лечение.

Поддерживаете ли Вы включение современных фиксированных дозовых комбинаций на основе ППД (в частности, SOF/LDV) в Национальный перечень лекарственных средств в Украине? Позволит ли это качественно улучшить результаты лечения пациентов с ВГС в Украине?

– По моему мнению, фиксированная дозовая комбинация софосбувира и ледипасвира (Харвони[®]) обязательно должна быть включена в Национальный перечень лекарственных средств в нашей стране, поскольку она характеризуется очень высокой эффективностью (выше 90%) и может использоваться практически у всех категорий пациентов с ВГС (ранее не получавших лечения, с нулевым ответом на предшествующую терапию, с циррозом печени и без такового). Кроме того, данная фиксированная комбинация характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и очень высоким комплайенсом, поскольку пациент должен принимать всего 1 таблетку препарата в сутки. Применение фиксированной дозовой комбинации SOF/LDV в качестве терапевтического режима первой линии целесообразно и с сугубо экономической точки зрения: ведь пациентов, у которых не был достигнут ответ на лечение при использовании схем на основе ин терферона, все равно приходится лечить повторно, что означает повторные значительные финансовые затраты.

Лариса Васильевна, а как обстоят дела с разработкой новой Национальной программы по лечению пациентов с ВГС (с учетом того, что предыдущая программа завершилась в 2016 г.)? Ожидается ли ее принятие в ближайшее время?

— Пока я не располагаю информацией о разработке последующей подобной программы. Вместе с тем известно, что в этом году запланировано включение в государственные закупки современных комбинированных ППД. Мы очень надеемся на то, что все пациенты с ВГС, которые нуждаются в таком лечении, все же получат к нему доступ.

Подготовила **Елена Терещенко**

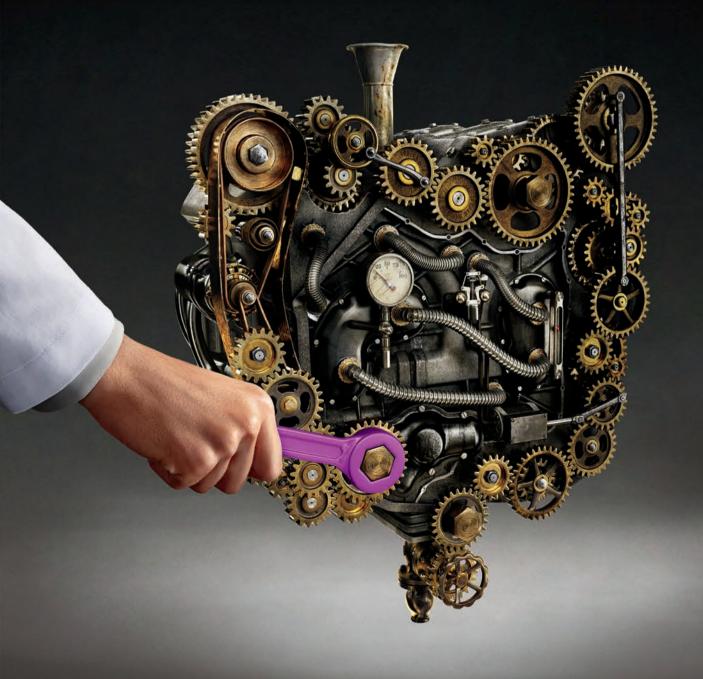






0

Перший і єдиний селективний препарат для таргетної терапії запальних захворювань кишечника¹



• Ентивіо® — інноваційний біологічний препарат для терапії неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, що ефективно блокує запалення у кишечнику^{1, 2}

Торговельна назва: Ентивіо®. Діюча речовина: ведолізумаб — 300,0 мг. Порошок для концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Селективні імунодепресанти. Код АТХ L04А АЗЗ. Показання. Неспецифічний виразковий коліт. Пацієнти із помірним або тяжким активним виразковим колітом з неадекватною відповіддю, неефективністю лікування або непереносимістю одного або декількок інгібігорів фактора некрозу пухлини-альды. Корола (Ваціона) ід або непереносимістю одного або декількок інгібігорів фактора некрозу пухлини-альды. Протипоказання. Підвищена чутливість до діочої речовини або до інших компонентів препарату. Активний перебіт тяжких інфекції, таких я туберкукульоз, сепсиє, цитомегаловірус, лістеріоз та опортутністичні інфекції, зокрема прогресуюча мультифокальна пейкоенцефалопатія. Побічна дія. Найбільш часті небажані реакції (≥1/10). назовання підповний біль, біль у суглобах. Часті небажані реакції (≥1/100, <3/1/10): бронхіт, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт, парестезія, гіпертензія, біль в області ротоглотки, закладеність носа, кашель, анальний абсцес, анальна тріщина, нудота, диспепсія, запор, здуття живоги, метеронум, геморой, висил, свербіж, екзема, еритема, нічна пітливість, акне, м'язові спазми, біль у синні, м'язова слабкість, стомпюваність, біль у кінцівках, пірескіс вказівки. Перед початком лікування препаратом Ентивіо® рекомендується проведення вякцинації всіх пацієнтів відповідно до діючих рекомендацій по імунізації. Препарат слід застосовувати під суворим наглядом квалівки. Перед початком лікування препаратом Ентивіо® рекомендується проведення вякцинації всіх пацієнтів відповідно до діючих рекомендацій по імунізації. Препарат слід застосовувати під суворим наглядом кваліфікованого медичного персоналу, здатного здійснювати контроль реакцій гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакцію. Пацієнти повинні перебувати під строгим наглядом під час інфузії і після її завершення протягом двох годин для перставним біологічним препаратом Ентивію в контрол

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ентивіо®. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Ведолизумаб: за рамками возможностей стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника

Растущее внимание ученых и клиницистов к проблеме поиска новых, более эффективных терапевтических решений для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) обусловлено прежде всего прослеживающейся в последние десятилетия четкой тенденцией к повышению частоты развития данной патологии во всем мире (N.A. Molodecky et al., 2012; E.L. Benchimol, 2009). В последние годы максимальная ежегодная заболеваемость ВЗК в Европе на 100 тыс. человеко-лет составляла 24,3 случая развития язвенного колита (ЯК) и 12,7 случая развития болезни Крона (БК). В Северной Америке эти показатели составляли 19,2 и 20,2 на 100 тыс. человеко-лет, в Азии и на Ближнем Востоке – 6,3 и 5,0 соответственно. Наивысшая распространенность ЯК составляла 505 на 100 тыс. человек в Европе и 249 на 100 тыс. человек в Северной Америке. Ежегодная распространенность БК достигает 322 на 100 тыс. человек в Европе и 319 на 100 тыс. человек в Северной Америке (А.Е. M'Koma, 2013; Y. Ye et al., 2015). 7 апреля нынешнего года в рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины» состоялся сателлитный симпозиум, посвященный новым возможностям повышения эффективности лечения пациентов с ВЗК. В частности, в фокусе внимания зарубежных и отечественных ученых, принявших участие в его работе, оказался инновационный биологический препарат ведолизумаб (Энтивио®), который недавно был зарегистрирован и в Украине. Ведолизумаб представляет собой моноклональные антитела, способные селективно связываться с трансмембранным рецептором интегрином α4β7. Благодаря реализации этого механизма действия ведолизумаб оказывает селективное,

целенаправленное влияние на этиопатогенез ВЗК, в основе которого, согласно современным

представлениям, лежит неконтролируемый иммуноопосредованный воспалительный ответ на фоне



Работу сателлитного симпозиума открыла научный руководитель XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образо-

вания им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко. В своем выступлении она подробно осветила актуальность проблемы ВЗК в Украине и мире, а также представила новый подход к контролю воспаления при данной патологии.

 Сегодня проблема ВЗК крайне актуальна во всем мире. Неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) представляют собой хронические инвалидизирующие заболевания с тенденцией к существенному повышению как первичной заболеваемости, так и распространенности. Эта тенденция характерна как для развитых, так и для развивающихся стран мира, и Украина — не исключение. По данным ГУ «Центр медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины» за 2015 г., в нашей стране первичная заболеваемость НЯК составляет 21,1 на 100 тыс. населения, 6K - 2,5 на 100 тыс. населения. ВЗК значительно снижают качество жизни пациентов, характеризуются высоким риском развития осложнений (в частности, колоректального рака) и высокой частотой госпитализаций и оперативных вмешательств.

Подходы к первоначальному лечению пациентов с НЯК и БК существенно отличаются. При НЯК первой линией терапии является применение 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), затем при ее недостаточной эффективности назначают кортикостероиды и препараты биологической терапии. При ведении пациентов с БК приоритетным является назначение кортикостероилов и иммуносупрессантов. В настоящее время основной целью терапии ВЗК является заживление слизистой оболочки кишечника. Достижение такой глубокой эндоскопической ремиссии ассоциируется с меньшей частотой госпитализаций и хирургических вмешательств, а также с улучшением качества жизни пациентов. В клинических исследованиях целью терапии является глубокая ремиссия, определяемая как отсутствие симптомов, повышенного уровня маркеров воспалительной активности и повреждений слизистой оболочки, выявляемых при эндоскопии. К сожалению, стандартная терапия кортикостероидами и иммуномодуляторами не всегда позволяет снизить частоту осложнений и изменить течение ВЗК. Несмотря на высокую клиническую эффективность кортикостероидов, у части пациентов с ВЗК (примерно у 16%) отсутствует ответ на данную терапию, а у 20-30% отмечается лишь частичный ответ. Согласно современным рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и неспецифического язвенного колита (ЕССО, 2012), сохранение активности

процесса, несмотря на назначение полной дозы преднизолона (0,75 мг/кг в сутки) в течение 4 недель, рассматривается как рефрактерное течение ВЗК. Дополнительная модификация лечения требуется и пациентам с кортикостероидозависимой формой ВЗК.

Значительным шагом вперед, позволившим улучшить результаты лечения пациентов с ВЗК, стало появление биологической терапии — первыми такими средствами были ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Однако, к сожалению, даже на фоне применения столь современных препаратов примерно у половины пациентов не удается добиться индукции и поддержания ремиссии через 52 недели терапии. Потеря ответа на терапию ингибиторами ФНО может быть связана с выработкой антител к биологическим препаратам. Это требует повышения их дозы или комбинации с иммуносупрессантами, однако данный подход сопряжен с повышением риска развития нежелательных реакций.

Революционным достижением, открывающим перспективы более качественного оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК, стали разработка и появление на мировом фармацевтическом рынке ведолизумаба (Энтивио[®]). Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые селективно блокируют взаимодействие интегриновых рецепторов α4β7 лимфоцитов с MadCAM-1 рецепторами эндотелиоцитов сосудов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Селективное действие ведолизумаба исключительно на интегриновые рецепторы α4β7 в ЖКТ может рассматриваться в качестве его важного клинического преимущества, определяющего высокий профиль безопасности препарата. В 2014 г. Энтивио[®] был одобрен к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА), сегодня он разрешен к применению в 54 странах мира. В Украине Энтивио[®] зарегистрирован 19 августа 2016 г. Показанием к его применению является активное среднетяжелое либо тяжелое течение НЯК или БК у взрослых пациентов с неадекватным ответом, потерей эффективности или непереносимостью станлартной терапии либо антагонистов ФНО. Препарат вводится путем внутривенной инфузии (фаза индукционной терапии) по 300 мг в течение 30-60 мин на 0, 2, 6-й неделях, а в последующем (фаза поддерживающей терапии) - каждые 8 недель.

Доказательная база применения препарата Энтивио® при НЯК включает 4 клинических исследования с участием в целом 606 пациентов, при БК — 3 клинических исследования с участием в целом 1716 пациентов. Их результаты свидетельствуют о том, что ведолизумаб эффективен в индукции клинической и эндоскопической ремиссии, а также в поддержании ремиссии как при НЯК, так и при БК. Профиль безопасности препарата Энтивио® оценивался в течение 5 лет в ходе 6 клинических исследований (4811 пациенто-лет). Была отмечена низкая иммуногенность препарата, а также показано, что профиль безопасности ведолизумаба в целом сопоставим с таковым плацебо. На фоне его применения у пациентов с НЯК и БК с течением времени

не отмечалось существенного повышения частоты серьезных инфекций, это свидетельствует о том, что ведолизумаб является кишечно-селективным интегриновым антагонистом без известной системной иммуносупрессивной активности.



Член комитета по разработке руководств Всемирной организации гастроэнтерологов и группы Кокрановского сотрудничества, посвященной ВЗК, доцент кафедры внутренней медицины Университета короля Абдель-Азиза Махмуд Мосли (Саудовская Аравия) представил вниманию участников форума доклад, посвященный таргетной терапии ВЗК как наиболее современ-

ному и инновационному методу лечения данной патологии.

— Как известно, ВЗК представляют собой хронические рецидивирующие аутоиммунные воспалительные заболевания, которые развиваются в результате нарушения взаимодействия между иммунной системой и кишечной микробиотой на фоне генетической предрасположенности и неблагоприятного влияния на организм факторов внешней среды. После подтверждения диагноза ВЗК пациента следует обязательно проинформировать о природе заболевания и о важности приверженности к назначенному режиму лечения.

План лечения пациентов с ВЗК включает индукцию ремиссии, ее поддержание и коррекцию терапевтических неудач. Ключевыми целями лечения в настоящее время считается достижение клинического ответа и ремиссии, снижение дозы стероидов (бесстероидная ремиссия), а в идеале — достижение глубокой клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии. Другие цели включают профилактику осложнений и оперативных вмешательств (колэктомии, резекции кишечника), предупреждение развития колоректального рака и, что особенно важно для пациентов, сохранение качества жизни.

Одним из барьеров, препятствующих эффективному ведению пациентов с ВЗК в развивающихся странах мира, является недоступность высокотехнологических видов лечения и высокая стоимость современных лекарственных препаратов. Кроме того, существует объективная проблема неэффективности терапии у ряда больных: некоторые пациенты изначально рефрактерны к стандартному лечению, а у части больных ответ на терапию со временем утрачивается. Отдельной и очень важной клинической проблемой является комплаенс у пациентов с ВЗК, который зачастую существенно ухудшается ввиду непереносимости препаратов либо развития нежелательных реакций (в первую очередь, обусловленных угнетением иммунного ответа).

Общепринятыми принципами лечения пациентов с ВЗК являются контроль воспаления и целенаправленное воздействие на иммунный ответ, который патологически изменяется при данных заболеваниях. На протяжении десятилетий научные исследования ведутся в направлении поиска максимально селективных лекарственных средств, применение которых позволило бы ингибировать воспалительный процесс только в кишечнике и свести к минимуму риск развития оппортунистических инфекций у данной категории больных. Появление около 15 лет назад в арсенале врачей средств биологической терапии без преувеличения стало революцией в лечении пациентов с ВЗК, однако по мере накопления опыта их применения стало ясно, что у части больных отмечается потеря клинического ответа, образование антител к препаратам, а также развитие ряда серьезных нежелательных реакций. Поэтому разработка инновационных биологических препаратов для лечения ВЗК, оказывающих целенаправленное действие на различные молекулярные мишени и обладающих улучшенным профилем безопасности, продолжается и в настоящее время. Одним из значимых успехов на этом пути стало создание биологического препарата под названием MLN0002, модифицированная версия которого сегодня известна нам как ведолизумаб (Энтивио®).

Продолжение на стр. 18.

Ведолизумаб: за рамками возможностей стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника

Продолжение. Начало на стр. 17.

Велолизумаб обеспечивает селективную блокаду интегриновых рецепторов $\alpha 4\beta 7$ и предотвращает трансмиграцию лимфоцитов, возвращающихся в подслизистый слой кишечной стенки (D. Soler et al., 2009). В клинических исследованиях (Colombel et al., 2016) установлено, что ведолизумаб характеризуется хорошей переносимостью при длительном применении и низкой частотой появления антител к препарату (10%).

Проведенное исследование III фазы GEMINI по изучению клинической эффективности ведолизумаба при НЯК подразумевало индукцию ремиссии в течение 6 недель и затем – поддерживающую терапию с 6-й по 52-ю неделю исследования. Снижение дозы кортикостероидов у пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию, начиналось через 6 недель, у остальных - после достижения клинического ответа. После скрининга участники исследования были разделены на 2 когорты: слепой индукции (n=374; из них плацебо получали 129 участников, ведолизумаб – 225) и открытой индукции (n=521, все получали ведолизумаб). В фазе индукции в данном исследовании в качестве первичной конечной точки рассматривался клинический ответ на 6-й неделе, вторичной – клиническая ремиссия на 6-й неделе, а также заживление слизистой оболочки на 6-й неделе. В фазе поддержания ремиссии первичной конечной точкой являлась клиническая ремиссия на 52-й неделе, вторичной – длительность клинического ответа, длительность клинической ремиссии, заживление слизистой оболочки на 52-й неделе, бесстероидная ремиссия на 52-й неделе. Клинической ремиссией считалось наличие индекса Мейо ≤2 баллов и отсутствие величины >1 балла по любой из шкал.

В исследовании GEMINI I при оценке результатов индукции ремиссии (6-я неделя) показано, что на фоне применения ведолизумаба клинического ответа удалось достигнуть у достоверно большего количества пациентов, чем при применении плацебо (47,1% в сравнении с 25,5%, p<0,001). Это же касалось клинической ремиссии (16,9% в сравнении с 5,4%, p=0,001) и заживления слизистой оболочки (40,9% в сравнении с 24,8%, p=0,001). В ходе исследования GEMINI I через 6 недель применения ведолизумаба у пациентов, уже получавших предшествующую терапию ингибиторами ФНО (n=168), удалось достичь более высоких показателей клинического ответа (38,9% в сравнении с 24,7%) и клинической ремиссии (8,4% в сравнении с 4,1%), чем при применении плацебо. У пациентов, которые ранее не получали ингибиторы ФНО, показатели частоты достижения клинического ответа и клинической ремиссии на фоне применения ведолизумаба оказались еще выше (53,1 и 23,1% соответственно) (P. Rutgeerts

В исследовании GEMINI I ведолизумаб продемонстрировал впечатляющие результаты в поддержании ремиссии у пациентов с НЯК на 52-й неделе. При применении ведолизумаба 1 раз в 8 недель клиническая ремиссия была достигнута у 44,8% пациентов, 1 раз в 8 недель — у 41,8% пациентов, в то время как при применении плацебо – только в 15,9% пациентов. Ведолизумаб достоверно превосходил плацебо и по таким вторичным конечным точкам, как длительный клинический ответ, заживление слизистой оболочки и длительная клиническая ремиссия. Показатели достижения клинической ремиссии и длительного клинического ответа также были достоверно выше, чем при применении плацебо, в подгруппе пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами ФНО (B.G. Feagan et al., 2013).

В целом применение ведолизумаба у пациентов с НЯК в поддерживающей фазе исследования GEMINI I позволило достичь следующих результатов на 52-й неделе:

- бесстероидная ремиссия у 32% пациентов;
- клиническая ремиссия у 42% пациентов;
- заживление слизистой оболочки у 52% пациентов. Интегрированные данные по безопасности ведолизумаба свидетельствуют, что у 33% пациентов, принимавших данное лекарственное средство, возникал хотя бы один эпизод инфекции, по сравнению с 23% в группе плацебо (инфекции верхних дыхательных путей 19% в сравнении с 13%, пневмония 3% в сравнении с 2%; наиболее частым побочным эффектом была головная

боль — 26% в сравнении с 21%). Отсутствовали случаи кишечной инфекции, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии или серьезных оппортунистических инфекций. В общей популяции при оценке безопасности скорректированная по длительности частота развития нежелательных побочных явлений и серьезных побочных реакций была ниже для ведолизумаба по сравнению с таковой для плацебо (J.F. Colombel et al., 2016).

Помимо высокой клинической эффективности, к главным преимуществам ведолизумаба можно отнести низкую частоту внутривенного инфузионного введения (всего 1 раз в 8 недель), низкий риск формирования антител к препарату и возникновения реакций, связанных с инфузией, а также низкий риск развития оппортунистических инфекций. Благодаря селективному механизму действия и высокому профилю безопасности ведолизумаб сегодня по праву может рассматриваться в качестве современного терапевтического инструмента в лечении пациентов с ВЗК, применение которого расширяет возможности ведения таких пациентов.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев) Андрей Эдуардович Дорофеев рассмотрел в своем выступлении критерии неэффективности стандартной терапии ВЗК и значение ведолизумаба в клинической практике.

 Актуальность проблемы ВЗК в современной гастроэнтерологии сложно переоценить: в последние годы мы наблюдаем не только увеличение количества случаев ВЗК, но и возрастание частоты тяжелых форм данной патологии (A. Ponder et al., 2013). Пациенты с ВЗК нуждаются в длительной дорогостоящей терапии и регулярном врачебном наблюдении с целью своевременного выявления осложнений, в том числе рака кишечника. В соответствии с действующими с 2016 г. национальными протоколами и клиническими руководствами по лечению ВЗК, применение современной иммунобиологической терапии показано пациентам уже со среднетяжелыми формами НЯК и БК. Критериями, определяющими выбор терапии при БК, являются клиническая форма заболевания, распространенность, локализация и эндоскопическая активность воспалительного процесса в кишечнике, выраженность воспаления в прямой кишке, наличие перианальных изменений, а также внекишечных поражений. При выборе схемы терапии у пациентов с НЯК врач обращает особое внимание на распространенность и локализацию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки, клиническую форму и степень тяжести, наличие внекишечных проявлений, а также оценивает клиническую, эндоскопическую и гистологическую активность заболевания. При БК термины «тяжесть заболевания» и «клиническая активность заболевания» эквивалентны друг другу, и в рутинной клинической практике для их оценки используется индекс Беста (CDAI). Клиническая ремиссия констатируется при значениях CDAI <150. Значения выше 450 свидетельствуют о высокой активности (тяжелом течении) БК. При НЯК термины «тяжесть заболевания» и «клиническая активность заболевания» не эквивалентны, что подчеркивается в международных клинических руководствах. Клиническая активность НЯК оценивается по различным критериям и индексам (индекс Мейо, индекс Трулава и Витса, индекс Рахмилевича и др.), включающим определение таких показателей, как частота дефекации, наличие крови в кале и анемии, внекишечных проявлений и осложнений, температура тела, частота пульса, скорость оседания эритроцитов и др.

К сожалению, у пациентов с НЯК базисная терапия кортикостероидами далеко не всегда оказывается эффективной: примерно у 16% больных клинический ответ отсутствует через 1 мес терапии, 29% пациентов нуждаются в оперативном вмешательстве, а у 22% регистрируется стероидозависимое течение заболевания (W.A. Faubion et al., 2001). По сути, больше половины пациентов нуждаются в назначении дополнительной терапии, в частности — иммуномодуляторов. При этом назначение иммунобиологической терапии, согласно

рекомендациям ЕССО (2012), является альтернативой колэктомии у пациентов с тяжелым стероидорезистентным НЯК. Что же касается БК, то терапия кортикостероидами позволяет достичь ремиссии только у трети пациентов, а остальные больные нуждаются в назначении дополнительного лечения.

Важными прогностическими маркерами неэффективности стандартного лечения ВЗК, согласно данным наших собственных исследований, является полиморфизм генов, кодирующих экспрессию Toll-подобных рецепторов, матриксных металлопротеиназ, воспалительных и провоспалительных цитокинов, рецепторов витамина D и др. Как свидетельствуют полученные нами данные, в украинской популяции больных ВЗК, резистентных к стандартной терапии, достоверно чаще обнаруживается три однонуклеотидных полиморфизма, способствующих активации воспаления: Asp299Gly гена TLR4, SNP Thr399lle гена TLR4 и A-8202G гена матриксной металлопротеиназы-9.

Тактика действий врача при неэффективности стандартной терапии ВЗК включает проведение углубленной дифференциальной диагностики, направленной на выявление возможных инфекционных причин воспалительного процесса (как бактериальных, так и вирусных), протозойных и глистных инвазий, а также раннее выявление хирургических осложнений. Такие современные методы визуализации, как компьютерная и магнитнорезонансная томография, позволяют своевременно выявить БК тонкого кишечника, внутриабдоминальные абсцессы, дивертикулит, формирующиеся фистулы, перфорацию, мегаколон, а также не связанные с ВЗК причины болевого синдрома (например, мочекаменную болезнь) (P. Panizza, 2017). Как метод дифференциальной диагностики и оценки активности заболевания принципиально важна эндоскопия (колоноскопия, а при БК – и гастроскопия), которая обязательно должна сопровождаться забором биоптатов для гистопатологического исследования. Колоноскопия является методом выбора при БК. Однако в случае тяжелого НЯК проведения колоноскопии следует избегать в связи с риском перфорации кишечника при развитии токсического мегаколона.

Концепция глубокой ремиссии при ВЗК предполагает последовательное достижение сначала клинического ответа (уменьшение выраженности симптоматики и улучшение качества жизни пациентов), затем ремиссии (отсутствие симптоматики, нормализация лабораторных показателей, снижение частоты госпитализаций) и наконец — глубокой эндоскопической и гистологической ремиссии.

Целями лечения БК являются индукция ремиссии, поддержание ремиссии без применения кортикостероидов, профилактика осложнений, предупреждение операции и улучшение качества жизни пациентов. Поэтому современная стратегия лечения БК подразумевает его начало в максимально ранние сроки после установления диагноза, до развития осложнений (так называемое окно возможностей). Целями лечения НЯК являются индукция ремиссии, поддержание ремиссии, улучшение качества жизни пациентов, а также профилактика рака кишечника.

При недостаточной эффективности стандартных схем лечения ВЗК используются иммуномодуляторы и биологическая терапия (М. Khan et al., 2014).

В Украине зарегистрировано несколько средств биологической терапии ВЗК: ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и моноклональные антитела к интегринам: α4 (натализумаб) и α4β7 (ведолизумаб). Существенным преимуществом ведолизумаба (Энтивио®) является возможность назначения этого препарата как при БК, так и при НЯК. Ведолизумаб применяется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при недостаточной эффективности стандартной терапии, а также при неэффективности терапии ингибиторами ФНО.

Важнейшей характеристикой ведолизумаба является селективность его действия. Ведолизумаб специфично связывается с интегрином α4β7, взаимодействие которого с молекулой клеточной адгезии типа «адрессин» (MAdCAM-1) имеет важное значение для развития воспаления при ВЗК. Блокирование взаимодействия α4β7 с MAdCAM-1 ингибирует миграцию лимфоцитов в ткани ЖКТ.

Таким образом, биологическая терапия является болезнь-модифицирующим методом лечения ВЗК, и пациенты с неадекватным ответом на стандартное лечение, безусловно, нуждаются в ее назначении.

Подготовила **Елена Терещенко**

При содействии ООО «Такеда Украина» UA/EYV/0517/0036



18 Тематичний номер • Травень 2017 р.

Эволюция терапии воспалительных заболеваний кишечника: в фокусе внимания ведолизумаб

Одной из ключевых тем научно-практической конференции «Национальная школа гастроэнтерологов», проходившей 7 апреля в г. Киеве, была диагностика и лечение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Традиционно особый интерес слушателей вызвали доклады зарубежных делегатов, одним из которых был член комитета разработки руководств Всемирной организации гастроэнтерологов и группы Кокрановского сотрудничества, посвященной ВЗК, доцент кафедры внутренней медицины Университета короля Абдель-Азиза Махмуд Мосли (Саудовская Аравия). Господин Мосли любезно согласился дать интервью нашему корреспонденту, чтобы читатели газеты «Здоровье Украины» могли ознакомиться с современными подходами и инновациями в лечении ВЗК.

Уважаемый господин Мосли, в чем причина высокого интереса врачей к проблеме ВЗК?

Эта область медицины стремительно развивается, за последние 10 лет было проведено множество исследований, посвященных как этиологии и патогенезу этой группы заболеваний, так и разработке новых эффективных лекарств, например препаратов для биологической терапии. Кроме того, в ведении таких пациентов имеет значение контроль психологического состояния, обеспечение социальной адаптации и коррекция образа жизни, что также является интересной задачей для врача.

? Какова статистика заболеваемости ВЗК в Вашей стране?

В Саудовской Аравии заболеваемость ВЗК постоянно растет, как и связанные с этим траты. К сожалению, точные данные отсутствуют, так как у нас нет регистра таких пациентов, но, по моему мнению, заболеваемость ВЗК в Саудовской Аравии составляет около 40 случаев на 100 тыс. населения в год.

? Как известно, в разных странах заболеваемость ВЗК значительно различается. В чем причина этого?

Разная заболеваемость ВЗК, вероятно, обусловлена рядом факторов. Это генетическая предрасположенность, различия в питании. Влияют также и различия в ресурсах здравоохранения. Например, в тех регионах, где лечебные учреждения не оснащены необходимым диагностическим оборудованием или отсутствует достаточное количество специалистов, значительная доля случаев ВЗК может просто не выявляться.

? Поставить диагноз ВЗК не всегда просто. С какой патологией чаще всего приходится дифференцировать эту группу заболеваний?

Одной из самых сложных задач в диагностике ВЗК является дифференциация болезни Крона (БК) и синдрома раздраженного кишечника (СРК), поскольку симптоматика этих заболеваний похожа. Другой серьезной проблемой, по крайней мере, в развивающихся странах, являются ошибки в диагностике язвенного колита (ЯК). Нередко это заболевание первоначально принимают за дизентерию и назначают пациенту несколько курсов антибактериальных препаратов, каждый их которых, естественно, оказывается неэффективным и может приводить к развитию побочных эффектов.

? Как Вы считаете, соответствует ли частота применения хирургических методов лечения ВЗК реальной необходи-

По данным эпидемиологических исследований, за последние 10 лет наблюдается снижение частоты применения хирургических методов в лечении ВЗК. Такая тенденция отмечена как у больных

ЯК, так и у пациентов с БК. Причиной такого снижения является повышение эффективности лечения за счет появления новых препаратов и своевременной диагностики ВЗК.

? Какая диагностическая процедура наиболее эффективна для выявления ВЗК?

В настоящее время наиболее эффективным методом диагностики ВЗК, без сомнения, является колоноскопия с достижением терминальной части подвздошной кишки. Конечно, при постановке диагноза важно учитывать также клиническую картину, результаты биохимического и гистологического исследований.

получают терапию в соответствии со стратегией step-up. Таким образом, принципы терапии легких форм БК схожи с таковыми для лечения ЯК, однако препараты 5-АСК в данном случае не применяются. У пациентов группы высокого риска, как правило, лучше сразу использовать биологические препараты в виде монотерапии или в комбинации с иммуносупрессантами, например с азатиоприном.

? Обладает ли более раннее назначение биологической терапии какими-либо преимуществами в предотвращении развития осложнений ВЗК?

В ряде исследований действительно показана более высокая результативность



? Сколько времени обычно проходит от момента постановки диагноза до развития осложнений?

У пациентов с БК период от развития симптомов до появления осложнений обычно составляет около 18 мес. Этот промежуток времени критически важен, так как в случае раннего лечения удается добиться наилучших результатов. В случае задержки начала лечения риск развития осложнений увеличивается. Так, вероятность хирургического вмешательства для пациента с БК может составить около 40% за 10 лет.

? Каковы современные принципы меди-

каментозной терапии ВЗК? Прежде всего, важно отметить, что лечение ЯК и БК различается. Пациентам с ЯК в качестве терапии первой линии назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). В случае неэффективности стартового лечения прибегают к стратегии step-up, которая подразумевает последовательное добавление более сильных лекарственных средств, таких как кортикостероиды, иммуносупрессоры, а также биологическую терапию (к которой относятся ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) и блокаторы интегринов, в частности ведолизумаб). Ключевой принцип терапии БК – стратификация пациентов в зависимости от риска инвалидизирующего течения болезни. Пациенты группы низкого риска лечения при раннем, до развития осложнений, назначении биологических препаратов. Этот эффект особенно выражен у больных БК и позволяет улучшить прогноз таких пациентов.

В чем заключается идея создания такого препарата, как ведолизумаб?

Разработка новых эффективных препаратов для лечения ВЗК, таких как ведолизумаб, имеет под собой несколько причин. Прежде всего, это связано с рисками развития тяжелых побочных эффектов, сопровождающих лечение ВЗК. Так, назначение биологических препаратов может приводить к развитию инфекций. Применение кортикостероидов сопряжено с риском развития как инфекций, так и метаболических нарушений. Появление такого препарата, как ведолизумаб, очень важно, поскольку он обладает более выраженным селективным эффектом в отношении иммунной системы, чем другие препараты для биологической терапии. Другой важной предпосылкой является то, что у ряда пациентов с ВЗК биологическая терапия неэффективна, более того, у части больных с первоначальным ответом на биологическую терапию ее эффективность может постепенно снижаться, что может быть связано с появлением нейтрализующих антител. Для ведолизумаба частота появления таких антител составляет от 4 до 10%, что меньше, чем при использовании ингибиторов ФНО.



М. Мосли

? Господин Мосли, расскажите, пожалуйста, о механизме действия ведолизумаба.

Ведолизумаб представляет собой моноклональное антитело, способное селективно связываться с трансмембранным рецептором – интегрином $\alpha 4\beta 7$. Это позволяет изменить взаимодействие между клетками иммунной системы и собственно тканями стенки кишечника. В конечном итоге действие ведолизумаба приводит к снижению количества иммунных клеток, необходимых для развития воспаления. В медицинском сообществе для ведолизумаба иногда используют такое определение, как «ингибитор миграции лейкоцитов», достаточно точно и емко описывающее механизм действия данного препарата.

? Какие существуют показания к назначению ведолизумаба? Возможно ли его назначение в качестве терапии первой линии, или он должен применяться только в случае неэффективности ингибиторов ФНО?

В настоящее время показаниями к назначению ведолизумаба являются БК и ЯК средней и тяжелой формы. Препарат используется как в случае неэффективности предшествующего применения ингибиторов ФНО, так и в качестве биологической терапии первой линии. В исследованиях эффективности ведолизумаба GEMINI II и III была показана несколько более высокая эффективность ведолизумаба у пациентов, ранее не получавших биологическую терапию, в сравнении с пациентами, уже принимавшими ингибиторы ФНО, что, вероятно, связано с более тяжелым течением патологии у последних.

? В каких исследованиях была доказана эффективность ведолизумаба в терапии ВЗК?

Наиболее крупными исследованиями эффективности ведолизумаба являются GEMINI I и II, они показали эффективность препарата у пациентов с ЯК и БК. Еще в одном исследовании — GEMINI LTS, — в ходе которого этот препарат назначали пациентам в течение 3 лет, оценивались долгосрочные эффекты использования ведолизумаба. Согласно его результатам у большого количества пациентов наблюдалось долговременное сохранение эффективности терапии.

? Каковы переносимость и безопасность ведолизумаба?

В клинических исследованиях переносимость ведолизумаба оценивается как хорошая. Было показано, что частота развития побочных реакций у пациентов, получавших ведолизумаб, достоверно не отличается от таковой в группе, получавшей плацебо.

Подготовил **Игорь Кравченко**

При содействии ООО «Такеда Украина»

UA/EYV/0517/0038



Возможности оптимизации ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени: мнения ведущих украинских экспертов

По материалам XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины

Как известно, основными этиологическими факторами развития хронических заболеваний печени являются злоупотребление алкоголем, инфицирование вирусами гепатита С и В, а также ожирение и метаболический синдром (МС). Поэтому очевидно, что для снижения заболеваемости хроническими заболеваниями печени и смертности от их осложнений врачам необходимо активно имплементировать в клиническую практику современные профилактические и терапевтические стратегии, направленные на устранение влияния указанных факторов риска и предотвращение фибротических и цирротических изменений печени. Распространенность фиброза печени (ФП), согласно результатам опубликованного в этом году в авторитетном журнале Lancet систематического обзора 19 клинических исследований (в 11 из которых оценивались неинвазивные маркеры), у пациентов с хроническими заболеваниями печени варьирует в широких пределах — от 0,7 до 25,7% (R. Harris et al., 2017). При этом наиболее высокая частота выявления ФП закономерно отмечается в подгруппах пациентов с алкоголизмом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом 2-го типа. Цирроз печени (ЦП), согласно последним данным, ежегодно становится причиной смерти более чем 1 млн человек в мире (I.A. Rowe, 2017).

Значительное внимание рассмотрению современных подходов к профилактике, диагностике и лечению хронических заболеваний печени и их осложнений традиционно было уделено во время работы XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины», проходившей 6-7 апреля в г. Киеве. С докладами, посвященными важнейшим практическим аспектам современной гепатологии, выступили авторитетные отечественные ученые.



Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева осветила в своем выступлении такую актуальную и интересную проблему современной гепатологии, как ведение пациентов с нецирротическим

фиброзом печени.

— Нецирротический фиброз печени (НФП) — это заболевание неопределенной этиологии, характеризующееся перипортальным фиброзом и вовлечением в патологический процесс малых и средних ветвей воротной вены, что приводит к развитию портальной гипертензии. Сегодня этот диагноз ставят крайне редко. Это обусловлено в первую очередь малой информированностью врачей о данном заболевании, и как следствие — недостаточно целенаправленным поиском его клинических симптомов.

Выделяют 5 основных этиологических факторов, приводящих к развитию $H\Phi\Pi$:

- 1) хронические инфекции;
- 2) воздействие лекарственных средств и токсинов;
- 3) тромбофилии;
- 4) иммунологические расстройства;
- 5) генетические нарушения.

Формирование ФП связано с бактериальным и вирусным влиянием, которое в итоге приводит к повреждению сосудистых стенок внутрипеченочных ветвей воротной вены с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в перипортальном пространстве. В развитии НФП большую роль играет воздействие лекарственных и химических веществ, в частности солей тяжелых металлов. При НФП также отмечаются нарушение иммунных функций и снижение клеточно-опосредованного иммунитета. На развитие заболевания оказывают влияние и генетически обусловленные факторы, которые приводят к деградации матричных белков соединительной ткани печени. Теория тромбофилии подтверждается высоким уровнем распространенности и заболеваемости тромбозом воротной вены у пациентов с НФП в странах Запада (C.E. Eapen et al., 2011).

НФП прогрессирует медленно. Симптомы появляются лишь через 6-8 лет после начала формирования ФП. Даже после появления клинических симптомов (обычно это тяжесть в верхнем квадранте живота,

связанная с увеличением селезенки, на протяжении многих лет) болезнь долго протекает на фоне относительно удовлетворительного состояния (несмотря на периодические кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и развитие гиперспленизма). После наложения портокавального анастомоза кровотечения из варикозно расширенных вен надолго прекращаются, и наступает длительное клиническое улучшение.

Патологический процесс начинается в печени и системе воротной вены, но клинические симптомы развиваются в такой последовательности (J.S. Bajaj et al., 2001):

- значительное увеличение селезенки (спленомегалия);
- появление портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и кровотечения из них):
- развитие гиперспленизма (анемии, лейкопении, тромбоцитопении) и связанной с ним панцитопении:
- выявление гиперкоагуляции и аномалий функции тромбоцитов, снижения уровня фибриногена и агрегации тромбоцитов.

Следует подчеркнуть, что при НФП симптомы ЦП отсутствуют; функциональные пробы печени не изменены или изменены незначительно. Морфологических изменений нет, отмечается значительное повышение портального и селезеночного давления. Возможно периодическое появление незначительного асцита, который затем спонтанно исчезает. Уровень аланин- и аспартатаминотрансферазы, альбумина и международное нормализованное отношение у пациентов с НФП находятся в пределах референсных значений или незначительно от них отклоняются. Морфологическое исследование печени не выявляет ложных долек, что позволяет отличить НФП от ЦП.

В настоящее время стандартного лечения НФП не существует, поэтому в данной ситуации прибегают к антифибротической терапии средствами, замедляющими фиброгенез. К ним относятся:

- антиоксиданты (бетаин, глутатион, пробукол, N-ацетилцистеин);
- гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота, S-аденозилметионин, бетаргин, глутатион, эссенциальные фосфолипиды);
- средства, снижающие активность фактора некроза опухоли (пентоксифиллин, адипонектин, инфликсимаб).

В последние годы особое внимание привлекает возможность использования в гепатологии мощного естественного антиоксиданта глутатиона (Гепавал®), который оказывает влияние на различные звенья формирования ФП. Антифиброгенное действие глутатиона реализуется благодаря двум основным механизмам: во-первых, он инактивирует свободные радикалы и продукты перекисного окисления в клетках печени, а во-вторых, подавляет индуцированные трансформирующим фактором роста β (TGF- β) фиброгенные эффекты, блокируя митоген-активируемые протеинкиназы (I. Shimizu et al., 2010).

В настоящее время доказано, что в условиях оксидативного стресса происходит истощение антиоксидантных систем, и прежде всего глутатиона – главного клеточного антиоксиданта человеческого организма. У пациентов с ЦП отмечается снижение концентрации активной формы глутатиона в ткани печени при одновременном увеличении содержания продуктов перекисного окисления липидов, что требует заместительной терапии глутатионом. Результаты исследований показывают, что ферментативная антиоксидантная система печени у пациентов с циррозом не сбалансирована: активность глутатионзависимой ферментной системы повышена на фоне истощения запасов глутатиона в клетках. При этом снижение способности удалять реактивные формы кислорода и свободные радикалы из тканей является одним из факторов, которые приводят к прогрессированию заболевания (H. Czeczot et al., 2006).

НФП — заболевание с относительно доброкачественным течением. Выживаемость у пациентов, у которых можно контролировать кровотечения из варикозно расширенных вен, составляет 95-100% (R. Khanna, S.K. Sarin, 2014). Пациенты с НФП нуждаются в тщательном и регулярном наблюдении. На поздних стадиях заболевания возможно развитие таких осложнений, как печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия и гепатопульмональный синдром, которые рассматриваются как показания к трансплантации печени.



Заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак посвятил свой доклад новым возможностям применения гепатопротекторов в лечении патологии печени.

— Центральным звеном в развитии патологии печени является гепатоцит — основная клетка печеночной паренхимы. Отрицательное влияние на гепатоциты оказывают такие патогенные факторы, как вирусы, токсические вещества, метаболические нарушения и аутоиммунные процессы. И если для пациентов с вирусным гепатитом С разработана этиотропная терапия, способная оказывать, в том числе, патогенетическое воздействие на паренхиму печени (доказанное уменьшение воспаления, цитолиза и фиброза на фоне, например, интерферонотерапии или применения нуклеозидных аналогов), то в большинстве других случаев повреждения печеночной паренхимы на роль «спасителей» гепатоцитов сегодня претендуют гепатопротекторы.

В настоящее время к препаратам, улучшающим структурное и функциональное состояние печени, предъявляются следующие основные требования:

• способность защищать клетки печени от поврежления:

ГЕПАТОЛОГІЯ КОНФЕРЕНЦІЯ

- способствование восстановлению мембраны гепа-
- сдерживание (устранение) процессов стеатоза;
- препятствование прогрессированию морфологической деструкции печени;
- отсутствие антагонистических взаимодействий с препаратами базисной терапии.

Критический анализ с точки зрения доказательной медицины показывает, что «идеального» гепатопротектора на сегодняшний день не существует. По химическому составу все гепатопротекторы можно разделить на следующие основные группы: препараты растительного происхождения; препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды; аминокислоты и их производные; препараты животного происхождения; витамины/антиоксиданты; комплексные препараты.

Поскольку при поражении печени нарушаются все ее функции, то целесообразно использовать комплексные лекарственные средства, которые оказывают влияние на все ключевые звенья патогенеза при различных повреждениях органа и при этом не вступают в антагонистические взаимодействия с препаратами базисной терапии. Именно таким препаратом является Гепадиф[®] – универсальный комбинированный гепатопротектор с синергическим действием на все звенья патогенеза заболеваний гепатобилиарной системы. В его состав входит 6 активных компонентов, каждый из которых оказывает эффективное фармакологическое действие. Так, карнитин (оротат и гидрохлорид) представляет собой «сжигатель» жира, который уменьшает его накопление в тканях и оказывает защитное действие при апоптозе. Также карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности в крови; оротовая кислота стимулирует репарацию печени. Антитоксическая фракция печени, которая также входит в состав препарата Гепадиф[®], – это комплекс из 17 заменимых и незаменимых аминокислот для обеспечения таких детоксикационных биологических эффектов, как усиление детоксикационной функции гепатоцитов, активация метаболических ферментативных процессов в гепатоцитах, реализация собственного мощного детоксикационного действия и обезвреживание аммиака. Третий компонент препарата Гепадиф[®] – аденин – представляет собой эндогенный нуклеозид, который улучшает снабжение гепатоцитов кислородом за счет вазодилатации, а также оказывает выраженное цитопротективное, противовоспалительное и антифибротическое действие. Наконец, в состав препарата Гепадиф[®] входят 3 витамина группы В: цианокобаламин, пиридоксин и рибофлавин. Цианокобаламин участвует в образовании аминокислот и нуклеиновых кислот, необходим для эритропоэза и оказывает благоприятное воздействие на функции печени. Пиридоксин необходим для белкового обмена и трансметилирования аминокислот, принимает участие в обмене жиров и обеспечивает гиполипидемический эффект. Рибофлавин – «витамин роста» – необходим для реализации большинства окислительно-восстановительных процессов в организме.

Терапия препаратом Гепадиф® способствует устранению жировой инфильтрации печени, стабилизации мембран гепатоцитов и усилению детоксикационной функции органа. Также этот препарат оказывает противовоспалительное, гиполипидемическое, антифибротическое, анаболическое и регенераторное действие, способствует улучшению энергетического баланса, устранению внутрипеченочного холестаза, восполнению дефицита белков и снижению инсулинорезистентности. Показано, что применение в течение 3 мес комбинированного гепатопротектора, содержащего карнитин, антитоксическую фракцию печени, аденин/ аденозин и витамины группы В, сопровождается у пациентов с НАЖБП статистически достоверным снижением уровня аланин- и аспартатаминотрансферазы, общего билирубина (С.Ү. Lim et al., 2010).

Гепадиф[®] выпускается в 2 лекарственных формах для внутривенного и перорального введения. Парентеральное введение препарата Гепадиф[®] показано при неотложных состояниях, требующих назначения детоксикационной терапии (интоксикационный синдром, острые отравления), а также развитии острого цитолиза гепатоцитов, острого мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов (в случаях острых гепатитов, острой печеночной недостаточности при циррозе и других поражениях печени). В таких клинических случаях Гепадиф® вводят 1 р/сут внутривенно капельно, растворяя 1 флакон препарата в 400-500 мл 5% раствора глюкозы. Гепадиф[®] в форме капсул показан к применению при широком спектре хронических заболеваний, которые сопровождаются поражением гепатобилиарной системы (патология, в основе которой лежат нарушенные обменные процессы, а также заболевания, сопровождающиеся хроническим цитолизом гепатоцитов, хроническим мезенхимально-воспалительным и холестатическим синдромами). Таким пациентам Гепадиф® назначают внутрь по 2 капсулы 2-3 р/сут независимо от приема пищи.

Гепадиф[®] по праву может рассматриваться в качестве универсального гепатопротектора, оптимального для стартовой эмпирической терапии: на первом этапе осуществляют внутривенные инфузии препарата в течение 5-10 дней, на втором — применяют его в форме капсул в течение 4-6 недель. В ходе лечения возможно точечное усиление эффекта в зависимости от ведущего синдрома. В таком случае Гепадиф[®] можно назначать в комплексе с гепатопротекторами, имеющими другие механизмы действия. Так, при ведущем значении в клинической картине холестатического синдрома Гепадиф® можно комбинировать с препаратами УДХК, токсического поражения печени – с глутатионом (Гепавал[®]), патологии

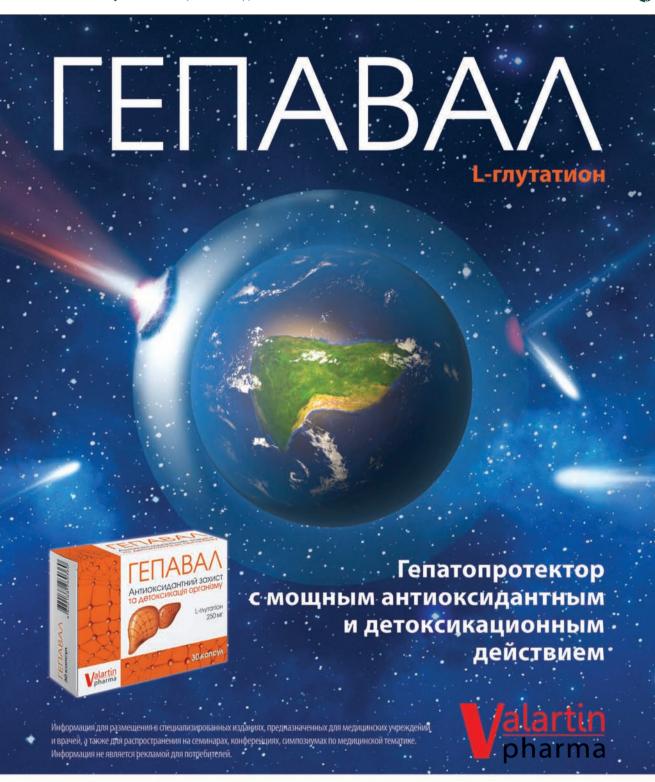
мембран гепатоцитов - с эссенциальными фосфолипидами.

Конкретные рекомендуемые алгоритмы выбора гепатопротекторов в первую очередь определяются установлением этиологического фактора, вызвавшего поражение печени. Так, при при вирусных поражениях печени, когда проведение противовирусной терапии в силу тех или иных причин невозможно, назначают Гепадиф[®] курсом не менее 6 мес. В случае наличия выраженного стеатоза печени при вирусном гепатите С целесообразно применение препарата Гепадиф[®] до разрешения процесса. Пациентам с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с MC, назначают терапию препаратом Гепадиф® курсом не менее 3 мес. Для достижения антифибротического эффекта Гепадиф® применяют курсом не менее 6 мес.

Таким образом, терапию диффузных заболеваний печени целесобразно начинать со «стартовых» гепатопротекторов, купирующих выявленные симптомы, что дает возможность параллельно проводить целевое обследование пациентов. Новые возможности открываются при использовании препарата Гепадиф[®] – комплексного универсального гепатопротектора для стартовой эмпирической терапии.

Подготовила Елена Терещенко





Краткая информация о применении Гепавала.

Краткая информация о применении Гепавала.
Состав.: 1 капсула содержит:
продуктами (мога;
продуктами (мога);
продуктами (мога;
продуктами (мога;
продуктами (мога;
продуктами (мога);
продуктами (мога;
продуктами (мога);
продуктами ожись кремния (Е 551); оболочь капсуль: желатин , титана диоксид (Е 171), оксиды железа - черного, красного и желтого (Е 172). В упаковке 30 капсул. Рекомендации по применению: по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L - глугатиона — важнейшего компонента систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма: – пли наючиеныем финкции печени различного промскуления

ными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими

та систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма:

- при нарушениях функции печени различного происождения вследствие накопления свободных радикалов и пережиных соединений, проявлений гоксического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравлениях токсичемого употребления от располнения составления составления от располнения составления составления составления от располнения составления от располнения от

Распространенные ошибки в практике гастроэнтеролога, которых можно избежать

Продолжение. Начало в № 2 (40)-4 (42) 2016 г., № 1 (43) 2017 г.

«На ошибках учатся». С этой вековой мудростью сложно не согласиться. Это особенно актуально для каждого врача, ведь непрерывное последипломное образование является неотъемлемой частью нашей профессии, цена ошибки в которой всегда очень высока. Отрадно отметить, что начатая в прошлом году серия публикаций, посвященная проблеме предотвращения наиболее распространенных врачебных ошибок при ведении пациентов с заболеваниями органов пищеварения, вызвала интерес и живой отклик у нашей читательской аудитории. Во многом это связано с самим форматом публикаций в данной рубрике – независимого, пошагового анализа конкретных ошибок, допущенных в ведении пациента с той или иной патологией с последующим предоставлением доказательных рекомендаций о том, как их можно избежать. Мы благодарим всех гастроэнтерологов, которые откликнулись на нашу просьбу предоставить описание сложных клинических случаев из собственной практики, а также куратора рубрики – доктора медицинских наук, профессора Марину Борисовну Щербинину за их подробный разбор и комментарии.



Клиническим опытом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля с нами поделилась заведующая гастроэнтерологическим отделением Больницы для ученых НАН Украины Елена Михайловна Бака (г. Киев).

Клинический случай 1. Низкая эффективность терапии адеметионином

У мужчины 38 лет выявлен хронический гепатит высокой степени активности с холестатическим компонентом. Ухудшение состояния отмечает после алкогольного эксцесса. Не отрицает злоупотребление алкоголем в течение последних 2-х лет. Алкогольная зависимость не сформирована. Других этиологических факторов поражения печени и механической причины холестаза при обследовании не выявлено.

В назначениях врач сделал основную ставку на применение адеметионина (S-аденозил-L-метионин), который был назначен в дозе 800 мг внутривенно. Однако, несмотря на исключение приема алкоголя и использование максимальной суточной дозы адеметионина, значительных улучшений в клинической картине не наблюдалось. Контрольный анализ печеночных проб через 4 дня от начала терапии не показал положительную динамику. Сохранялись повышенные уровни общего билирубина (32,2 ммоль/л), печеночных трансфераз (аланинаминотрансферазы — 104 ЕД/л и аспартатаминотрансферазы — 292 ЕД/л, индекс де Ритиса >2), глутамилтранспептидазы (318 ЕД/л), щелочной фосфатазы (224 ЕД/л).

Где же здесь может быть ошибка? Возможно, не учтен дефицит витаминов!

Назначение адеметионина при алкогольной болезни печени обусловлено необходимостью его заместительной терапии. Адеметионин является производным незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Метионин поступает в организм с пищей, в частности им богаты молочные продукты (твердый сыр, творог), мясо, рыба, яйца, бобовые, гречневая крупа, пшено и др. Однако заболевания печени сопровождаются инактивацией ферментов, ответственных за синтез адеметионина. Ввиду этого увеличение в рационе количества метионина как исходного субстрата не только не приводит к желаемому терапевтическому результату, но и может вызывать токсические эффекты, прежде всего в виде снижения содержания печеночного АТФ. Имеющую место ферментативную недостаточность обходят путем обеспечения организма готовым продуктом дефектной реакции – адеметионином. И здесь врач сделал правильный выбор лекарственного средства.

Низкая эффективность проводимой терапии в данном случае, надо полагать, обусловлена хронической алкогольной интоксикацией, при которой снижение уровня адеметионина может быть вызвано не только заболеванием печени, но и дефицитом витаминов группы В и фолиевой кислоты, которые являются его естественными метаболическими конутриентами. Вот почему у пациентов с высокой вероятностью витаминной недостаточности, например при анемии, заболеваниях печени, беременности или у лиц, придерживающихся вегетарианской диеты, следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием препаратов группы В

(особенно B_{12} и B_6) и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременно с ним. В случае невозможности проведения таких исследований пациентам из группы риска рекомендуется применение витамина B_{12} и фолиевой кислоты согласно инструкциям медицинского применения.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал[®]: Наказ МОЗ України від 22.12.2016 № 1389.



Комментарии доктора медицинских наук, профессора Марины Борисовны Щербининой (Днепровский национальный университет им. О. Гончара).

 Рассматривая вопросы ожидаемой результативности терапии, мне бы хотелось обратить внимание врачей на необходимость соблюдения доз, способов введения препаратов и продолжительности их курсов, рекомендуемых в утвержденных

Министерством здравоохранения Украины инструкциях медицинского применения лекарственных средств, с которыми можно ознакомиться на сайте www.drlz.kiev.ua.

В этой связи важно помнить, что адеметионин – соединение, нестойкое во внешней среде, подверженное разрушающему действию света, температуры и рН. Обязательным условием обеспечения его эффективности является строгое соблюдение правил хранения и введения препарата. При использовании адеметионина для инъекций нужно убедиться, что лиофилизированный порошок во флаконе не изменил свой цвет (если цвет изменен, препарат не используют). Готовить раствор препарата следует непосредственно перед применением, смешивая с прилагаемым к нему растворителем. Последний содержит L-лизин и натрия гидроксид, необходимые для стабилизации готового раствора. Адеметионин нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Кроме внутривенного, применим и внутримышечный путь введения препарата.

Еще одним наглядным примером необходимости соблюдения технологии приготовления раствора и способа введения препарата является назначение Эссенциале® Н в инъекциях. Взрослым и подросткам его предписывают внутривенно струйно медленно 5-10 мл в сутки, в тяжелых случаях – до 20 мл в сутки, при этом за один раз позволяется вводить не более 10 мл препарата. Используют только прозрачный раствор. Для разведения препарата рекомендуют собственную кровь пациента в соотношении 1:1. В случае невозможности использовать собственную кровь пациента для приготовления инфузионного раствора применяют растворы, свободные от электролитов, а именно: 5 или 10% раствор глюкозы (в соотношении 1:1), 5% раствор ксилита. Препарат не совместим с электролитными растворами (физраствором, раствором Рингера и др.); его нельзя смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами! Раствор Эссенциале® Н для внутривенных инъекций нельзя вводить в мышцу, поскольку это может повлечь возникновение местного раздражения.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®: Наказ МОЗ України від 22.12.2016 № 1389. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ессенціалє® Н: Наказ МОЗ України від 09.04.2014 № 256.

Клинический случай 2. Низкая эффективность терапии панкреатическими ферментами

Мужчине 63 лет установлен диагноз хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Жалобы на абдоминальную боль, метеоризм, диарею до 4-х раз в сутки, снижение массы тела до 5 кг за последний месяц, горечь во рту, чувство быстрого насыщения, мучительную тошноту. При пальпации живота определяется болезненность, урчание и шум плеска по ходу двенадцатиперстной кишки и петель тонкой кишки, болезненность особенно выражена при пальпации слева выше пупка (в зоне дуоденоеюнального изгиба) и по ходу брыжейки тонкой кишки. Назначена заместительная терапия препаратом креон — 50 тыс. 3 раза в день во время основного приема пищи и 25 тыс. 2 раза в день во время перекуса. При контрольном визите через 2 недели у пациента отмечалось незначительное клиническое улучшение.

Что не предусмотрено врачом? Скорее всего, не учтен СИБР!

Наиболее значимой причиной неэффективности заместительной терапии панкреатическими ферментами признан синдром избыточного бактериального роста (СИБР). У пациента отмечались клинические проявления, указывающие на этот синдром, с характерными признаками микробной контаминации двенадцатиперстной кишки и реактивного мезаденита, который, как правило, развивается при транслокации кишечных бактерий за пределы кишки. При СИБР происходит падение внутрикишечного рН, что и приводит к снижению активности пищеварительных ферментов. Для выявления СИБР используют микробиологические методы или водородный дыхательный тест с различными субстратами (глюкоза, лактулоза и др.), но чаще ориентируются на клинические проявления и положительный эффект антибактериальной терапии.

При назначении адекватной дозы ферментов примерно в половине случаев удается добиться восстановления функции пищеварения без дополнительной коррекции СИБР. Но у пациента изначально имели место его выраженные симптомы, поэтому деконтаминационную терапию необходимо было начать сразу. Ведущая роль при этом отводится антибактериальным препаратам, которые модифицируют состав тонкокишечных бактерий, максимально приближая его к норме. К препаратам первого выбора относят ципрофлоксацин, ципрофлоксацин + метронидазол, норфлуксацин, амоксициллин с клавулановой кислотой, доксициклин. Их назначают в общепринятых дозах курсами продолжительностью 7-10 дней. При рецидивировании СИБР проводят повторные курсы терапии со сменой препаратов.

Яковенко Э.П. и др. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, патофизиология, вопросы терапии // Лечащий врач. – 2005. – № 9. – С. 2-7.

Комментарии доктора медицинских наук, профессора Марины Борисовны Щербининой (Днепровский национальный университет им. О. Гончара).

Ферментотерапия активно востребована в гастроэнтерологической практике. Для обеспечения ее эффективности нужно обязательно информировать пациента о необходимости приема ферментов во время еды, не забывать о коррекции ряда патологических состояний, снижающих их физиологическую реализацию. Кроме СИБР, препятствовать действию ферментов могут желудочная гиперацидность, сопутствующие заболевания тонкой кишки, ускорение кишечного транзита и некоторые другие.

Важно подчеркнуть, что, согласно Паневропейскому консенсусу по диагностике и лечению хронического панкреатита (2017), предпочтительной формой выпуска ферментов для лечения эндокринной недостаточности поджелудочной железы признаны кислотоустойчивые минимикросферы с диаметром менее 2 мм (уровень 1А, строгое согласие всех исследователей). По мнению экспертов, минимикросферы диаметром 1-1,2 мм покидают

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

до обговорення

желудок синхронно с пищей и демонстрируют большую терапевтическую эффективность, чем микрогранулы/микротаблетки диаметром 1,8-2 мм (уровень 1A, строгое согласие всех исследователей). Для компенсации эндокринной недостаточности поджелудочной железы имеют значение применяемые дозы ферментов. В качестве оптимальных консенсусом рекомендованы такие: с основным приемом пищи минимальная доза по липазе 40-50 тыс. ЕД, на перекус — $\frac{1}{2}$ этой дозы (уровень 1A, строгое согласие всех исследователей). Таким образом, залогом успешной ферментотерапии являются современные формы ферментных препаратов и выбор их оптимальных доз.

United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), United European Gastroenterology journal, 2017 Mar; 5 (2): 153-199.



Интересный клинический случай диагностики гипертиреоза у пожилого пациента с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки верхних отделов желудочнокишечного тракта представила вниманию наших читателей руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии Клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами Любовь

Сергеевна Левенец (г. Киев).

Клинический случай 3. Можно ли было поставить диагноз раньше?

Мужчина 67 лет госпитализирован с болями в эпигастральной области. При эндоскопическом исследовании верхних отделов пищеварительного тракта выявлена язва желудка на передней стенке антрального отдела диаметром 5 мм, множественные эрозии двенадцатиперстной кишки, уреазный тест на наличие хеликобактерной инфекции отрицательный. В анамнезе язвенная болезнь с частыми рецидивами на протяжении последних 5 лет, по поводу чего наблюдается у гастроэнтеролога. За этот период дважды произошел перелом ноги, перенес несколько приступов почечной колики. При лечении переломов выявлен системный остеопороз.

Беспокоит мышечная слабость, жажда и постоянное выделение большого объема мочи, высокие показатели артериального давления (от 180/140 до 210/160 мм рт. ст.), боли в костях. Показатели уровня глюкозы крови в норме, креатинин — 420 мкмоль/л (норма — 71-106 мкмоль/л). На контрольной эзофагогастродуоденоскопии через 10 дней от первого исследования — появление новой язвы диаметром 7 мм на малой кривизне в нижней трети желудка, свежий рубец на месте предыдущей язвы.

В чем же диагностическая ошибка? Игнорирование комплексной оценки симптомов!

Учитывая весь комплекс симптомов, пациент был обследован на гиперпаратиреоз. Выявлено повышение уровня ионизированного кальция, паратгормон в крови — 15 нг/мл (норма — 0,15-1 нг/мл), щелочная фосфатаза — 6 норм, в общем анализе мочи: щелочная рН, гиперфосфатурия, протеинурия, гиалиновые цилиндры. Компьютерная томография органов брюшной полости: незначительная гиперплазия (до 1,2 см) левого надпочечника. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена солитарная аденома нижней околощитовидной железы справа. Выставлен диагноз первичного гиперпаратиреоза.

Гиперпаратиреоз как причина образования гастродуоденальных язв нередко в течение длительного времени остается нераспознанным. Но ранняя диагностика, безусловно, возможна. Врачи разных специальностей все эти годы сталкивались с костными и висцеральными осложнениями течения болезни, просто никто не задумался над причиной частого рецидивирования язвенной болезни и сопутствующих ей симптомов.

Гастродуоденальные язвы у больных первичным гиперпаратиреозом встречаются в 10 раз чаще, чем язвенная болезнь среди остального населения. Характерно преимущественное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, реже — пищевода и тонкой кишки. Язвы обычно отличаются упорством течения.

Генез язвенной болезни при гиперпаратиреозе не установлен. Полагают, что в условиях гиперкальциемии увеличивается продукция гастрина и соляной кислоты. Кроме того, вероятно, значимую роль в возникновении паратиреоидных язв играет генерализованный артериосклероз и кальцификация сосудов. Такое поражение сосудов приводит к нарушению кровоснабжения и трофики верхних отделов пищеварительного тракта. Непосредственное отрицательное действие на слизистую оболочку может оказывать и сам паратгормон.

Одним из ранних проявлений заболевания считают поражение почек (жалобы на жажду и полиурию). К усилению выведения почками воды приводит повреждение эпителия почечных канальцев при повышенном выведении кальция с мочой, а также снижение чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия являются причиной рецидивирующего нефролитиаза с частым образованием двусторонних множественных или коралловидных камней. При этом скорость развития и выраженность нефролитиаза не всегда пропорциональны степени костной деструкции. При гиперпаратиреозе камни бывают обычно оксалатными, оксалатно-фосфатными и фосфатными, реже встречаются образования, состоящие из уратов. Важнейшим проявлением почечной патологии при гиперпаратиреозе является нефрокальциноз, когда конгломераты кальциевых солей блокируют просвет канальцев и, увеличиваясь в размере, становятся видны в паренхиме почек рентгенографически. Это сопровождается прогрессированием хронической почечной недостаточности с артериальной гипертензией, практически необратимыми даже в условиях устранения гиперпаратиреоза.

Пациенты часто подвержены депрессивным состояниям. При уровне кальция в крови выше 3 ммоль/л возникает чувство недомогания и сонливости, при уровне кальция более 3,5 ммоль/л возможно развитие психоза.

Гиперкальциемия и гипокальциурия, снижение уровня фосфора в крови и усиление его экскреции с мочой, повышение уровня паратгормона, обнаружение остеопороза и кист на рентгенограммах костей, УЗИ паращитовидных желез позволяют диагностировать гиперпаратиреоз. Как видим, диагностика заболевания несложна, главное — о нем не забывать!

Анциферов М.Б. и др. Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. — 2012. — № 2. — С. 17-22.

Просим Вас поделиться собственным 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.».

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу: Медична газета «Здоров'я України»,

03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2. Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера

«Гастроэнтерология, гепатология, ко<mark>лопроктология»</mark>

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс
город
село
район область
улица дом
корпус квартира
Телефон: дом.

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

Подпись __

Здоров'я України

Нам важно знать ваше мнение!

 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?.....

Является ли наше издание эффективным для повышения вашей врачебной квалификации?.....

Здо<u>ров'я* України"</u> 23





єдиний **ІПП**із ДВОФАЗНИМ

вивільненням 1,2





Розширюючи можливості контролю кислотності 1,2,*

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ (DEXILANT®)

Діюча речовина: dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням тверді. Фармакотерапевтична група. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ АО2В СО6. Показання. Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. Фармакологічні властивості. Декслансопразол належить до групи інгібіторів протонної помпи. Дексілант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФ-ази парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. За рахунок специфічного впливу на протонну помпу декслансопразол блокує заключний етап утворення кислоти. Побічні реакції. Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед, Осака Плант, 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, симпозіумах 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.

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



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





Инновации в лечении **гастроэзоф**агеальной рефлюксной болезни

Разработка ингибиторов протонной помпы (ИПП) стала революционным прорывом в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Тем не менее традиционные ИПП вследствие присущих им ограничений, связанных с их фармакокинетикой и фармакодинамикой, не всегда обеспечивают необходимый эффект, и у многих пациентов симптомы заболевания сохраняются, несмотря на лечение. Эти проблемы должен решить наиболее современный ИПП – декслансопразол в инновационной лекарственной форме с двухфазным высвобождением. На вопросы о преимуществах декслансопразола и практических аспектах его применения ответил профессор Колин Уильям Хоуден (США).



- Сегодня на фармацевтическом рынке доступен только один ИПП с двухфазным высвобождением, который является R-энантиомером лансопразола, декслансопразол (Дексилант, Takeda). Капсула декслансопразола содержит кишечнорастворимые гранулы двух типов, которые растворяются при разных значениях рН в различных отделах тонкой кишки, что обусловливает двухфазное высвобождение и всасывание действующего вещества. Соответственно, профиль концентрации препарата в плазме имеет два пика: через 1-2 ч и через 5-6 ч после его приема.

Учитывая тот факт, что ИПП эффективны у большинства пациентов с ГЭРБ, объясните необходимость создания новой лекарственной формы.

– Действительно, ИПП обладают высокой эффективностью при лечении ГЭРБ, однако у некоторых пациентов, принимающих ИПП 1 раз в день, сохраняются симптомы изжоги. У таких больных изжога, как правило, возникает во второй половине междозового интервала, обычно поздно вечером или ночью. Для того чтобы облегчить эти симптомы, многие пациенты переходят на прием ИПП 2 раза в сутки. Врачи также довольно часто используют такой подход у определенных пациентов несмотря на то, что его доказательная база ограничена. Кроме того, двукратный прием ИПП для лечения ГЭРБ не одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Декслансопразол в новой лекарственной форме позволяет таким пациентам воспользоваться одобренной стратегией лечения. Форма препарата разработана для пролонгирования абсорбции и поддержания более высоких плазменных концентраций на протяжении более длительного периода времени. В результате в течение всего междозового интервала, в том числе его второй половины, концентрация препарата в плазме сохраняется на достаточном уровне, чтобы эффективно подавлять протонные помпы.

Какими еще преимуществами обладает эта лекарственная форма по сравнению с традиционными ипп?

– Одно из потенциальных преимуществ состоит в том, что Дексилант благодаря двухфазному высвобождению можно принимать один раз в сутки независимо от приема пищи. Большинство других ИПП рекомендуется принимать натощак примерно за 30-60 мин до еды. тельное время контролировать кислотность желудка, ваниях применения декслансопразола у пациентов

во второй половине дня.

По каким показаниям применяется Дексилант?

 На сегодняшний день официально одобренными показаниями к назначению препарата Дексилант являются заживление эрозивного эзофагита любой степени (длительность лечения – до 8 нед), поддержание заживления эрозивного эзофагита (длительность лечения – до 6 мес) и облегчение симптомов изжоги у пациентов с симптомной неэрозивной ГЭРБ (длительность лечения — до 4 нед). В настоящее время проводятся исследования с участием пациентов с другими состояниями, в связи с чем показания к назначению препарата могут быть расширены.

Какую эффективность декслансопразол показал в клинических исследованиях при краткосрочном и длительном приеме?

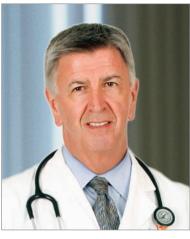
 По результатам исследований, посвященных сравнению эффективности декслансопразола и лансопразола для лечения пациентов с эрозивным эзофагитом длительностью 8 недель, установлена более высокая частота заживления эзофагита при применении декслансопразола.

Оценка более продолжительного приема декслансопразола была проведена в исследованиях, в которых препарат назначался для поддержания заживления эрозивного эзофагита. Пациентов с верифицированным заживлением эзофагита рандомизировали в 2 группы, 1-я из которых получала декслансопразол, а 2-я – плацебо курсом до 6 мес. Клиническая эффективность в группе декслансопразола (в дозе 30 мг 1 р/день) значительно превосходила таковую в группе плацебо в отношении поддержания заживления эзофагита независимо от исходной степени заболевания.

В 4-недельном исследовании у пациентов с неэрозивной ГЭРБ декслансопразол в дозе 30 мг значительно превосходил плацебо в отношении облегчения симптомов изжоги, причем это преимущество наблюдалось уже на 2-й день после рандомизации пациентов.

Недостаточная эффективность традиционных ИПП наиболее часто отмечается в отношении ночных симптомов. Существуют ли исследования, предметом которых было изучение эффективности декслансопразола для лечения пациентов с ночными симптомами ГЭРБ?

- Насколько мне известно, специально спланированные исследования с участием больных с преобла-Кроме того, более длительный эффект декслансопразо- данием ночных симптомов ГЭРБ не проводились. ла в этой лекарственной форме позволяет более дли- Тем не менее в плацебо-контролированных исследо-



К.У. Хоуден

с заживленным эрозивным эзофагитом отдельно проводилась оценка частоты дневной и ночной изжоги. Полученные результаты были положительными: препарат с высокой эффективностью контролировал симптомы как дневной, так и ночной изжоги. В одном из исследований, в котором декслансопразол применялся в дозе 30 мг 1 р/день, средний процент отсутствия симптомов ночной изжоги составил 99%.

Проводились ли сравнительные исследования назначения декслансопразола в зависимости от приема пищи и в разное время суток?

 Да, такие исследования проводились. Полученные результаты показали, что фармакокинетика и фармакодинамика препарата при его приеме натощак (в том числе утром), до или после еды (в том числе после приема жирной пищи) существенно не изменяются.

Может ли декслансопразол использоваться для лечения тех пациентов, у которых сохраняются симптомы на фоне приема традиционных ИПП?

 Дексилант одобрен в качестве терапии первой линии по показаниям, указанным выше. В то же время препарат может применяться у пациентов с неполным или неадекватным ответом на стандартные дозы других ИПП, а также у больных, которые принимают другой ИПП 2 раза в сутки.

Как переносится новая лекарственная форма пре-

- Декслансопразол обладает таким же благоприятным профилем переносимости, как и лансопразол. В исследованиях, в которых декслансопразол применялся для поддерживающей терапии (т.е. на протяжении длительного периода), частота досрочного прекращения лечения была очень низкой. Побочные эффекты при лечении декслансопразолом регистрируются крайне редко.

Насколько безопасным является этот препарат?

 За последние несколько лет был поднят ряд вопросов, касающихся безопасности ИПП в целом. На мой взгляд, ИПП представляют собой безопасную группу лекарств, и обеспокоенность относительно безопасности ИПП как класса в значительной мере является преувеличенной или переоцененной. Я не осведомлен о каких-либо специфических осложнениях, связанных с приемом декслансопразола.

Разработка каких лекарственных форм ИПП осу-**?** Разрачотка какна искирения для удовлетворения потребностей пациентов?

 Мне не известно о каких-либо других лекарственных формах ИПП, которые находились бы в разработке. Следует отметить, что для декслансопразола одобрен альтернативный способ приема для пациентов, которые испытывают трудности с проглатыванием капсул: содержимое капсулы можно высыпать в столовую ложку яблочного пюре и, не разжевывая, проглотить. При условии сохранения целостности гранул при проглатывании происходит адекватная абсорбция препарата.

Адаптировано из Howden C. W. Update on Dual Delayed-Release PPI Formulations //Gastroenterology & hepatology. – 2010. – Vol. 6 (7). – P. 417.

Подготовил Алексей Терещенко

При содействии ООО «Такеда Украина» UA/ (PPIF)/0517/0023



Справка ЗУ

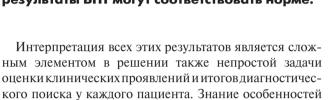
Колин Уильям Хоуден – ведущий американский гастроэнтеролог, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением Медицинского центра Университета штата Теннесси. Степень доктора медицины получил в 1985 г. в Университете Глазго (Шотландия). Основные области научного интереса К.У. Хоудена включают кислотозависимые заболевания, клиническую фармакологию кислотосупрессивных препаратов, инфекцию Helicobacter pylori, функциональную диспепсию, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др. Профессор Хоуден является автором более 200 публикаций в рецензируемых медицинских журналах и соавтором 25 книг, а также постоянным членом Американской коллегии врачей (АСР), Американской коллегии гастроэнтерологии (ACG), Британского общества гастроэнтерологии (BSG), Королевской коллегии врачей и хирургов Глазго (RCPSG) и других научных сообществ.

О.В. Швец, к. мед. н., г. Киев

Особенности интерпретации патологических результатов биохимических печеночных тестов

Биохимические печеночные тесты (БПТ) часто используются для скрининга патологических изменений в печени с целью дальнейшей профилактики заболеваний, их диагностики, классификации и контроля эффективности терапии. Кроме того, особенности изменения результатов БПТ могут указывать на причину патологии, помогают прогнозировать ее дальнейшее течение.

Отклонение результатов БПТ от принятой нормы встречается у 1/5 популяции [1]. В то же время далеко не у всех людей с подобными результатами тестов есть заболевания печени. Определяемые показатели в значительной степени зависят от внешних воздействий, например могут быть вызваны приемом лекарств. И наоборот, у ряда пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями печени результаты БПТ могут соответствовать норме.



патологических результатов БПТ позволяет найти ре-

шение с минимальными потерями времени и средств.

Наиболее часто используемые в клинике БПТ

Проведение БПТ является частью общепринятых скрининговых стратегий в отношении как здоровых людей, так и пациентов с обширным перечнем патологических состояний — от метаболического синдрома до инфекционных заболеваний, требующих интенсивной антибактериальной терапии. При этом наиболее часто исследуется уровень билирубина, анализируются печеночные ферменты, проводятся тесты для оценки синтетической функции печени. Их подробный перечень приведен в таблице 1.

Аминотрансферазы

Чувствительность и специфичность сывороточных аминотрансфераз (особенно АЛТ) для дифференциации патологического и нормального состояния печени существенно зависит от используемой границы нормы.

В популяционном исследовании были обследованы 259 пациентов с подтвержденным диагнозом вирусный гепатит С в сравнении с 3747 пациентами с низким риском развития заболеваний печени для определения оптимального пограничного показателя АЛТ [2]. Установлено, что целесообразно верхней границей нормы у мужчин считать 29 МЕ/л, а у женщин — 22 МЕ/л.

Также необходимо принимать во внимание межлабораторную вариабельность показателей нормы для АЛТ, что связано с использованием разных стандартов в анализаторах. Ввиду этого прямое сравнение показателей, полученных в разных лабораториях, может давать погрешности [3].

В ряде наблюдений отмечалась существенная зависимость уровня АЛТ от количества висцерального жира [4, 5]. В двух больших исследованиях анализировался подход с коррекцией границ нормы в зависимости от пола и индекса массы тела [6]. Однако использование более низких пограничных величин не выявляло какойлибо тяжелой патологии печени. Поэтому снижение нормы для таких пациентов пока не имеет достаточных клинических обоснований и может привести к лишним расходам на дополнительные исследования [7].

Щелочная фосфатаза

Уровень сывороточной ЩФ преимущественно зависит от ее количества в печени и костях. Ее повышение

Таблица 1. На и	более используемые БПТ	
Печеночные ферменты	Аланинаминотрансфераза (АЛТ) Аспартатаминотрансфераза (АСТ) Щелочная фосфатаза (ЩФ) Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)	
Показатели синтетической функции печени	Сывороточный альбумин Протромбиновое время Международное нормированное отношение (МНО)	
Билирубин		

при печеночном холестазе сопровождается одновременным увеличением количества ГГТ. Тем не менее другие источники ЩФ также могут влиять на ее сывороточный уровень. У женщин в III триместре беременности, например, наблюдается повышение ЩФ, связанное с попаданием в кровоток плацентарной ЩФ.

Интересно, что у субъектов с группами крови 0 (I) и В (III) может отмечаться рост уровня ЩФ после употребления жирных блюд из-за высвобождения кишечной ЩФ.

Дети в возрасте 1-2 лет также могут иметь транзиторное повышение уровня сывороточной ЩФ в отсутствие заболеваний печени и костей.

Повышение уровня ЩФ может наблюдаться у пациентов с сахарным диабетом [8]. Также сообщается о случаях семейной доброкачественной гиперфосфатаземии за счет повышения уровня кишечной ЩФ.

И, наконец, уровень сывороточной ЩФ зависит от возраста. Он выше у детей и подростков вследствие физиологической активности остеобластов. Уровень ЩФ может быть у них в 3 раза выше, чем у здоровых взрослых, пики приходятся на первый год жизни и подростковый возраст, когда рост костей наиболее интенсивный.

Второй период повышения уровня ЩФ приходится на возраст от 40 до 65 лет, особенно у женщин. Уровень ЩФ здоровой 65-летней женщины более чем на 50% выше аналогичного у 30-летней женщины.

Гамма-глутамилтранспептидаза

Гамма-глутамилтранспептидаза обнаруживается в гепатоцитах и эпителиальных клетках билиарной системы, а также в почках, ткани яичек, поджелудочной железе, селезенке, в сердце и головном мозге.

У доношенных новорожденных детей сывороточная активность ГГТ в 6-7 раз превосходит верхнюю границу нормы для взрослых. Ее уровень постепенно снижается и достигает «взрослого» между пятым и седьмым месяцами жизни [9].

Нормальные показатели БПТ

Обсуждение нюансов интерпретации результатов исследований печеночных показателей невозможно

гаолица 2. нормальные показатели БПТ		
Нормальные величины		
33-50 г/л		
Мужчины: 10-29 МЕ/л; женщины: 7-22 МЕ/л		
Мужчины: 10-40 МЕ/л; женщины: 9-32 МЕ/л		
Мужчины: 8-61 МЕ/л; женщины: 5-36 МЕ/л		
Мужчины: 40-115 МЕ/л; женщины: 30-100 МЕ/л		
11-13,7 c		
Определяется в каждой лаборатории на основании референсного тромбопластинового реагента		
0-17 мкмоль/л		
0-7 мкмоль/л		



О.В. Швец

без согласования нормальных величин. И этот вопрос остается нерешенным в отсутствие официально утвержденного стандарта. Учитывая этот факт, в данной публикации предлагается считать пределами нормы величины, указанные в таблице 2.

Большинство аккредитованных государственных и частных лабораторий используют именно эти цифры. Поэтому они должны быть известны и использоваться всеми специалистами.

Первичная оценка пациента с результатами БПТ, отклоняющимися от нормы

Врач получает анализ с измененными показателями функции печени в различных ситуациях. Так, пациент мог сделать тесты по собственной инициативе, по совету знакомых, также они могли быть выполнены в качестве скрининга изменений в печени из-за наличия факторов риска, необходимости длительного приема лекарств и т.д. Сложно сказать, какие случаи чаще встречаются в практике, но, по-видимому, изменения БПТ заставляют нас рассматривать вероятность наличия у пациента патологии печени чаще, чем мы назначаем такие исследования при уже установленном диагнозе. В целом, подход к первичной оценке таких ситуаций должен быть классическим и включать следующие компоненты:

- тщательное изучение анамнеза для выявления возможных факторов риска развития заболеваний печени либо других, внепеченочных причин появления подобных изменений;
- стандартное физикальное исследование с целью обнаружения этиологических признаков и проявлений печеночной патологии;
- построение плана дальнейшего диагностического поиска в зависимости от анамнеза, результатов физикального исследования и характера изменений биохимических печеночных проб.

Анамнез

В любой клинической ситуации важность тщательного сбора анамнеза трудно переоценить. Особенную важность этот этап клинического исследования приобретает при вероятной патологии печени, учитывая многофакторную природу и возможное сочетание нескольких причин.

Основные направления изучения анамнеза: оценка уровня потребления алкоголя, лекарственный анамнез, выявление вирусных гепатитов и сопутствующих заболеваний.

Выяснение особенностей потребления алкоголя представляет собой сложную задачу, так как пациенты нечасто говорят об этом откровенно. Достаточно эффективным может быть использование опросника САGE, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения и внесенного в Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Алкогольный гепатит» [10]. Пациенту задаются следующие четыре вопроса.

- 1. Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует уменьшить потребление спиртных напитков?
- 2. Возникало ли у Вас раздражение от того, что кто-то из окружающих (друзей, родственников) говорил Вам

ГЕПАТОЛОГІЯ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

о необходимости ограничить употребление алкогольных напитков?

- 3. Ощущали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
- 4. Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

Оценка. Каждый ответ оценивается как 0 (нет) или 1 (да), общая оценка 2 балла и выше свидетельствует о наличии клинически значимых проблем, обусловленных потреблением алкоголя.

При желании пациента говорить откровенно о проблемах с употреблением алкоголя возможна оценка на основании количества порций алкоголя, который потребляется в день, в течение одного вечера, за неделю. Под порцией алкоголя обычно подразумевают 10 мл этанола (эквивалентно 30 мл крепкого алкоголя, 100 мл вина, 300 мл пива). Вредным уровнем потребления признается более 1-2 порций алкоголя в день для женщин и более 2-3 порций – для мужчин. В течение недели вредное потребление определяется как более 10 порций алкоголя для женщин и более 15 – для мужчин. Употребление свыше пяти порций алкоголя в течение одного вечера признано опасным, поскольку ассоциировано с высоким риском травматизма и насилия.

Вторым после алкоголя направлением изучения является лекарственный анамнез. Вопросы насчет использования медикаментов должны включать весь перечень применяемых лекарств, их дозы и длительность применения. Стоит также обратить внимание на прием фитопрепаратов, диетических добавок и наркотиков. Основным признаком гепатотоксического действия лекарств является появление патологических изменений в связи с их приемом.

Установление диагноза вирусных гепатитов требует объективного подтверждения. Увеличение риска вирусных гепатитов связано с парентеральными путями передачи (внутривенное введение наркотиков, переливание крови до 1992 года), путешествия в регионы, эндемичные по гепатиту, контакты с желтушными па-

Пути передачи гепатитов В и С (парентеральный), А и Е (фекально-оральный) хорошо известны. Риск заражения вирусом гепатита Е существенно увеличивается при употреблении контаминированной свинины или дичи.

Следующим важным моментом при изучении анамнеза является выяснение наличия определенных физиологических состояний и сопутствующих заболеваний. Наиболее часто отклонения результатов БПТ наблюдаются в следующих ситуациях:

- правожелудочковая сердечная недостаточность;
- диабет и ожирение (неалкогольная жировая болезнь печени — $HAЖБ\Pi$);
- беременность (желчнокаменная болезнь);
- воспалительные заболевания кишечника (первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь);
- эмфизема легких в молодом возрасте (дефицит альфа-1-антитрипсина);
- целиакия, заболевания щитовидной железы (аутоиммунный гепатит).

Физикальное исследование

Результаты физикального исследования могут выявить не только патологию печени, но и ее причину. Следующие признаки свидетельствуют о заболеваниях печени:

- печеночные стигмы телеангиоэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия и «голова медузы»;
- асцит и печеночная энцефалопатия свидетельствуют о декомпенсации цирроза печени;
- контрактуры Дюпюитрена, увеличение околоушных желез, а также атрофия ткани яичек часто встречаются при алкогольном и других видах цирроза печени;
- увеличение левого надключичного лимфатического узла (Вирховский метастаз) или паховых патологии ассоциировано с более существенным

лимфатических узлов предполагают наличие злокачественного новообразования в брюшной полости;

- увеличение давления в яремной вене свидетельствует о наличии правожелудочковой сердечной недостаточности с застоем в печени:
- правосторонний плевральный выпот при отсутствии клинически выраженного асцита является признаком выраженного цирроза печени;
- ряд неврологических симптомов и синдромов может наблюдаться при болезни Вильсона;
- при абдоминальном исследовании стоит обратить внимание на размеры и консистенцию печени и селезенки (если последняя пальпируется, то это говорит об ее увеличении в 2-3 раза), определение наличия асцита с помощью стандартных маневров. У пациентов с циррозом может выявляться увеличение левой доли печени и селезенки, что легче всего определяется в положении лежа на правом боку.

Характер изменений БПТ

Чаще всего встречается три основных варианта изменений БПТ, а также их комбинации: печеночноклеточный, холестатический или изолированная гипербилирубинемия. В зависимости от длительности (менее или более 6 мес) такие изменения считают острыми или хроническими. На рисунке приведено краткое описание вариантов отклонения результатов БПТ от нормы.

Для дифференциации вышеприведенных вариантов целесообразно обратить внимание на следующие особенности:

- повышение уровня билирубина отмечается при всех вариантах повышения показателей БПТ. Характер гипербилирубинемии не дает дополнительных возможностей дифференцировки между печеночно-клеточным и холестатическим вариантами;
- если отмечается одновременное повышение уровней трансаминаз и ЩФ, тогда более вероятен вариант соотносительно с большим уровнем повышения показателей. Другими словами, если уровень трансаминазы увеличен в 10 раз, а уровень $\mathbf{H}\Phi$ – в 2 раза, тогда первично мы имеем дело с печеночно-клеточным вариантом;
- тем не менее повышение уровней АСТ и АЛТ до 8-кратного показателя верхней границы нормы может наблюдаться как при гепатоцеллюлярной, так и при холестатической патологии печени. В то же время 25-кратное и более повышение наблюдается при печеночно-клеточной патологии:
- отклонение от нормы показателей синтетической функции может обнаруживаться и при гепатоцеллюлярном повреждении, и при холестатическом;
- снижение уровня билирубина подразумевает хронический процесс, часто цирроз печени или рак, тогда как нормальный уровень альбумина чаще наблюдается при остром процессе - вирусном гепатите или холедо-
- увеличение протромбинового времени может свидетельствовать о дефиците витамина К или выраженной гепатоцеллюлярной дисфункции. Если протромбиновое время остается удлиненным после парентерального введения витамина К, то это говорит в пользу печеночно-клеточной патологии.

Печеночно-клеточный вариант изменений результатов БПТ может иметь разнообразные особенности и причины в зависимости от отношения АСТ к АЛТ и амплитуды повышения уровня ферментов.

Отношение уровней АСТ/АЛТ

Классический коэффициент де Ритиса достаточно давно используется для подтверждения алкогольной природы заболеваний печени. В целом, для интерпретации показателей трансаминаз следует учитывать следующие моменты:

■ большинство случаев печеночно-клеточной

повышением уровня АЛТ по сравнению с АСТ. Соотношение уровней АСТ/АЛТ большее или равное 2:1, как правило, свидетельствует об алкогольном заболевании печени, особенно при сопутствующем повышении уровня ГГТ [11];

- в исследовании 271 пациента с морфологически подтвержденной патологией более 90% больных с соотношением уровней АСТ/АЛТ >2 имели алкогольную болезнь печени и более 96% имели ее при повышении соотношения >3 [12];
- двукратное превалирование уровня АСТ над уровнем АЛТ может встречаться и при неалкогольной болезни печени, а также при вирусном гепатите С в случае развития цирроза;
- у пациентов с болезнью Вильсона и с циррозами разной этиологии уровень АСТ тоже может превалировать, но менее чем в двукратном измерении.

Амплитуда повышения уровня трансаминаз

Выраженность повышения уровня АСТ и АЛТ может существенно варьировать в зависимости от причины печеночно-клеточного повреждения [13]. Кроме того, абсолютные показатели могут зависеть от особенностей каждого пациента. Вместе с тем существуют следующие варианты повышения уровней АСТ и АЛТ:

- алкогольная жировая болезнь печени: повышение уровня АСТ менее чем в 8 раз по отношению к верхней границе нормы, повышение уровня АЛТ менее чем в 5 раз от верхней границы нормы;
- НАЖБП: повышение уровня АСТ и АЛТ менее 4-х верхних пределов нормы;
- острый вирусный гепатит или токсический гепатит с желтухой: повышение уровня АСТ и АЛТ более чем в 25 раз по отношению к верхней границе нормы;
- ишемическая гепатопатия (ишемический гепатит, шоковая печень): повышение уровней АСТ и АЛТ более чем в 50 раз по отношению к верхней границе нормы (кроме того, обнаруживается значительное повышение уровня лактатдегидрогеназы);
- хронический вирусный гепатит С: колебания в широких пределах, обычно нормальные показатели или повышение менее чем в 2 раза по отношению к верхней границе нормы, редко повышается более чем в 10 раз;
- хронический вирусный гепатит В: уровень АСТ и АЛТ может быть нормальным, чаще отмечается незначительное повышение (выше двух норм), редко повышается более 10 норм.

Под значительным повышением уровня трансаминаз подразумевают более чем 10-кратное повышение по отношению к принятой норме. В таблице 3 приведены основные причины подобных результатов БПТ.

Таблица 3. Причины значительного повышения уровня трансаминаз

- Прием больших доз парацетамола
- Лекарственная идиосинкразия
- Острый вирусный гепатит (вызванный вирусами гепатита А В, С, D, Е; вирусом простого герпеса, опоясывающего герпеса, вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом или обострением хронического вирусного гепатита В)
- Алкогольный гепатит
- Аутоиммунный гепатит
- Болезнь Вильсона
- Ишемическая гепатопатия
- Синдром Бадда-Киари

печени

- Вено-окклюзионная патология
- меланомы и миеломы) Резекция печени Токсические поражения включая отравления грибами

рака легких, лимфомы

HELLP-синдром (гемолиз,

повышение уровня трансаминаз

и тромбоцитопения) и острый жировой гепатоз при

Печеночные метастазы (чаще

рака молочной железы, а также

марафонский бег)

беременности

- Сепсис Тепловой удар
- Мышечные расстройства: полимиозит, судороги, тяжелые мышечные нагрузки (например,

Для дифференциальной диагностики при значи-

тельном повышении уровней АСТ и АЛТ используются две группы тестов: основные и дополнительные. В большинстве случаев картина проясняется после выполнения первой группы исследований, включающих следующее:

- определение парацетамола в крови;
- токсикологический скрининг;
- антитела к вирусам вирусных гепатитов:
- антитела к вирусу гепатита A IgM;
- HBsAg и anti-HBc IgM;
- антитела к вирусу гепатита С, РНК вируса гепатита С;

Продолжение на стр. 28.

Печеночно-клеточный вариант

Диспропорциональное увеличение трансаминаз по отношению к ЩФ Может увеличиваться уровень

билирубина

Также может отмечаться снижение показателей синтетической функции

Холестатический вариант

- Диспропорциональное увеличение ЩФ по отношению к трансаминазам
- Может увеличиваться уровень билирубина Также может отмечаться снижение

Повышение только уровня сывороточного билирубина при нормальных уровнях трансаминаз и ЩФ

Изолированная гипербилирубинемия

показателей синтетической функции

О.В. Швец, к. мед. н., г. Киев

Особенности интерпретации патологических результатов биохимических печеночных тестов

Продолжение. Начало на стр. 26.

- в определенных случаях (основываясь на анамнезе и при наличии факторов риска) – антитела к вирусу простого и опоясывающего герпеса, антитела к цитомегаловирусу и антиген цитомегаловируса, антитела к вирусу Эпштейна-Барр;
- тест на беременность у женщин детородного воз-
- аутоиммунные маркеры (антинуклеарные антитела, антигладкомышечные антитела, антимикросомальные антитела, количество иммуноглобулинов);
- ультразвуковое исследование и допплерография для исключения васкулярной окклюзии (включая синдром Бадда-Киари).

В ряде случаев, при отрицательных результатах основных тестов или для уточнения ответов на клинические вопросы, существует необходимость в расширении круга диагностического поиска с включением следующих дополнительных тестов:

- определение церулоплазмина у пациентов с подозрением на болезнь Вильсона;
- определение антител к вирусу гепатита D у пациентов с острым или хроническим гепатитом В;
- определение антител к вирусу гепатита Е у путешествующих в эндемичные страны, целесообразно также тестировать больных, у которых исключены другие причины повышения уровня трансаминаз;
- общий анализ мочи для выявления протеинурии у беременных;
- определение уровня сывороточной креатинкиназы или альдолазы у пациентов с риском мышечной пато-

При отрицательных результатах основных и дополнительных тестов, стабильном значительном повышении трансаминаз и признаках острой печеночной недостаточности целесообразно проведение биопсии печени.

Если повышение уровня трансаминаз имеет позитивную динамику и после выполнения вышеуказанных тестов составляет уже менее пяти норм при нормальном состоянии пациента, более разумной может быть наблюдательная тактика с повторным проведением БПТ каждые 3-6 мес.

При изначально умеренном повышении АСТ и АЛТ (<10 норм) во время проведения дифференциальной диагностики следует обратить внимание на ряд возможных причин такой биохимической картины

Основное обследование таких пациентов проводится для исключения хронических вирусных гепатитов, гемохроматоза и НАЖБП. Большинству пациентов с неясным диагнозом после сбора анамнеза и по результатам проведения основных тестов выставляется диагноз алкогольной болезни печени, стеатоза или стеатогепатита [14].

Основные тесты обычно предусматривают исключение таких явлений, как:

- reпатит В − HBsAg, антитела к HBsAg, anti-HBc;
- гепатит С антитела к вирусу гепатита С;
- гемохроматоз определение уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности, насыщения трансферрина. При насыщении свыше 45% также определяется ферритин;

Таблица 4. Причины умеренного повышения уровня трансаминаз

- Прием гепатотоксических лекарств
- Хронический вирусный гепатит В и С
- Алкогольная болезнь печени
- Гемохроматоз
- НАЖБП
- Аутоиммунный гепатит Болезнь Вильсона
- Дефицит альфа-1-антитрипсина
- Застойная гепатопатия
- Расширение печеночных
- протоков у взрослых Метастатические опухоли
- печени Мышечные расстройства
- Заболевания щитовидной
- железы Целиакия
- Недостаточность надпочечников

томографии. Если из анамнеза понятно, что пациент длительное время злоупотребляет алкоголем, то при условии негативных основных тестов дальнейшее обследование

НАЖБП – для ее исключения достаточно про-

ведения ультразвукового исследования печени, компью-

терной томографии (КТ) или магнитно-резонансной

не является необходимым. При пограничном повышении трансаминаз (менее двух норм) следует повторить их определение через 6 мес. У абстинентов при отрицательных результатах основных тестов дополнительное обследование может предусматривать:

- исключение аутоиммунного гепатита протеинограмма, антинуклеарные, антигладкомышечные и антимикросомальные антитела;
- исключение заболеваний щитовидной железы —
- исключение целиакии антитела к тканевой трансглутаминазе/дезаминированым пептидам глиадина;
- исключение болезни Вильсона церулоплазмин, выявление колец Кайзера-Флейшера, определение экскреции меди с мочой;
- исключение дефицита альфа-1-антитрипсина его определение в сыворотке, генетические тесты;
- исключение недостаточности надпочечников сывороточный кортизол, адренокортикотропный гормон;
- для исключения мышечных расстройств креатининкиназа или альдолаза в сыворотке.

Дальнейшая тактика (при негативных результатах всех тестов) подразумевает проведение биопсии печени либо наблюдение за пациентом, решение принимается в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Выжидательная тактика (наблюдение) является более целесообразной при повышении уровней АСТ и АЛТ менее двух норм и при отсутствии маркеров хронических заболеваний печени по результатам проведенных исследований. В таких условиях следует повторять БПТ каждые 6 мес. Эта тактика также является наиболее выигрышной у бессимптомных пациентов с негативными вирусными, метаболическими и аутоиммунными маркерами хронических заболеваний печени [15].

При постоянном повышении уровня трансаминаз целесообразно проведение биопсии. Однако ее результаты редко влияют на терапевтическую тактику и лишь подтверждают отсутствие выраженной патологии.

Повышение уровня ЩФ

Холестатический вариант патологических результатов БПТ также является непростой клинической ситуацией, учитывая широкий спектр возможных причин (табл. 5).

Для дифференциальной диагностики повышения уровня ЩФ следует рассмотреть нижеприведенные варианты.

- В случаях изолированного повышения уровня ЩФ (при нормальных показателях остальных печеночных проб), когда подтверждается ее печеночное происхождение и повышенный уровень сохраняется длительное время, наиболее вероятной причиной могут быть холестаз или паренхиматозная патология печени. Среди наиболее распространенных причин – прием определенных препаратов, обструкция билиарных протоков, первичный склерозирующий холангит, саркоидоз, метастатические опухоли.
- Острое или хроническое повышение уровня ЩФ вместе с показателями других БПТ может быть связано с внепеченочными поражениями (камни желчных протоков, первичный склерозирующий холангит, опухолевая обструкция) или внутрипеченочными причинами (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, паренхиматозные заболевания.
- Редко встречается повышение уровня ЩФ из-за присутствия макрощелочной фосфатазы. Последняя образуется при присоединении иммуноглобулинов к ЩФ, что сопровождается снижением почечного клиренса, клиническое значение этого феномена остается

Диагностический поиск при повышении уровня ЩФ обычно начинают с проведения абдоминальной ультрасонографии для оценки состояния печеночной паренхимы и желчных протоков. Расширение желчных протоков свидетельствует о внепеченочном холестазе, тогда как их нормальный диаметр – о внутрипеченочном холестазе.

Тем не менее ультразвуковое выявление расширения протоков при внепеченочном холестазе может быть проблематичным при частичной обструкции протоков у пациентов с циррозом или первичным склерозирующим холангитом, когда склерозирование внутрипеченочных протоков предотвращает их дилатацию. Дальнейший план обследования зависит от результатов ультразвукового исследования, т. е. установления наличия внутри- или внепеченочного холестаза.

Внепеченочный холестаз

С помощью ультрасонографии можно выявить наличие холестаза, но довольно трудно определить место обструкции. Например, дистальные части желчных протоков могут плохо визуализироваться из-за скопления кишечного газа. Наиболее частые причины внепеченочного холестаза следующие:

- холедохолитиаз самая распространенная при-
- опухолевая обструкция (с локализацией в желчном пузыре, поджелудочной железе, протоках или ампуле);
- первичный склерозирующий холангит с внепеченочной стриктурой протоков;
- хронический панкреатит со стриктурой дистальных желчных протоков (редкая причина);
- холангиопатия при СПИДе.

При выявлении обструкции, вероятно, связанной с холелитиазом или опухолью, и остром появлении холестаза целесообразно проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) для уточнения диагноза и обеспечения билиарного дренажа.

Если холестаз хронический и ультразвуковое исследование определяет расширение протоков, предпочтение следует отдать КТ, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МР ХПГ) или эндосонографии. На втором этапе, при выявлении камней или стриктур, возможно проведение ЭРХПГ. Если результаты визуальных исследований не позволяют определить причину холестаза, следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени.

Внутрипеченочный холестаз

Значительное повышение

Доброкачественный

абсцесс)

постоперационный холестаз

Инфильтративные заболевания

Ишемическая холангиопатия

Алкогольная болезнь печени

(туберкулез, амилоидоз, лимфома,

Метастатические опухоли печени

Тотальное парентеральное

Среди причин внутрипеченочного холестаза наиболее распространенными являются лекарственные, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, вирусный гепатит, холестаз беременности. Во многих случаях возможно определение вероятной причины на основании данных анамнеза. При лекарственном холестазе отмена подозрительного препарата приводит к разрешению холестаза, однако это может происходить в течение нескольких месяцев. Среди дополнительных исследований целесообразно рассмотреть следующие:

■ при наличии внутрипеченочного холестаза следует проверить антимитохондриальные антитела, их присутствие говорит о высокой вероятности первичного

Таблица 5. Причины повышения уровня ЩФ

Внепеченочная билиарная Печеночные причины обструкция Гепатит • Холедохолитиаз Цирроз Инфильтративные • Опухоли • Стриктуры желчных протоков заболевания печени Инфекции и паразиты Сепсис, сердечная Внутрипеченочный холестаз недостаточность Медикаментозный и токсический Внепеченочные причины Первичный билиарный холангит Физиологические (дети • Первичный склерозирующий и подростки) III триместр беременности холангит Холестаз беременных

- Употребление жирных блюд (субъекты с группами крови 0

Умеренное повышение

- Интенсивный обмен в костной ткани
- Внепеченочные заболевания (диабет, перитонит, язва желудка, внепеченочные опухоли, подострый тиреоидит)

ГЕПАТОЛОГІЯ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

билиарного цирроза, для подтверждения которого необходима биопсия печени;

- выполнение MP XПГ позволяет выявить или исключить первичный склерозирующий холангит;
- следует также исключить наличие вирусов гепатитов А, В, С и Е;
- определение антител к вирусу Эпштейна-Барр и цитомегаловирусу;
- у женщин детородного возраста обязательным является тест на беременность.

При негативном результате перечисленных исследований и сохранении повышения уровня ЩФ >50% от верхней границы нормы в течение более чем 6 мес необходимо направить пациента на биопсию печени. Если повышение уровня ЩФ составляет <50%, то при отсутствии изменений печеночных маркеров следует ограничиться наблюдением [17].

Изолированное повышение уровня ГГТ

Повышение уровня ГГТ может происходить на фоне широкого спектра патологических процессов, в т. ч. при заболеваниях поджелудочной железы, инфаркте миокарда, почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, диабете и алкоголизме. Высокие показатели ГГТ также наблюдаются при приеме ряда медикаментов, включая фенитоин и барбитураты.

Гамма-глутамилтранспептидаза является чувствительным маркером гепатобилиарных заболеваний. Однако его применение ограничивается низкой специфичностью. Повышение уровня ГГТ на фоне нормальных показателей других БПТ (включая ЩФ) не должно быть причиной проведения дополнительных тестов для выявления заболеваний печени.

Самым разумным использованием этого маркера является его применение для подтверждения печеночного происхождения повышенного уровня ЩФ или подтверждения злоупотребления алкоголем при соотношении уровней АСТ/АЛТ более чем 2:1.

Изолированная гипербилирубинемия

Первым шагом в обследовании пациентов с гипербилирубинемией является определение ее типа: конъюгированная или неконъюгированная билирубинемия.

Дальнейший объем исследований зависит от превалирующих нарушений: гиперпродукции билирубина, нарушения захвата/конъюгации (при преимущественном повышении непрямого билирубина), нарушения экскреции билирубина в желчь или его попадания в кровоток из поврежденных гепатоцитов (прямой билирубин).

Изменение показателей синтетической функции печени

Патологические показатели тестов, отражающих состояние синтетической функции печени, включая протромбиновое время и уровень сывороточного альбумина, часто обнаруживаются при хронической патологии печени наряду с отклонением от нормы показателей других БПТ.

Диагностический поиск должен быть построен в зависимости от уровней других показателей – АСТ,

Изолированное снижение показателей синтетической функции чаще связано с внепеченочной патологией.

Заключение

- Основные БПТ включают трансаминазы (АСТ, АЛТ), ЩФ, ГГТ, билирубин, показатели синтетической функции печени (протромбиновое время, МНО, альбу-
- Основой эффективного диагностического поиска при патологических результатах печеночных проб является тщательно собранный анамнез и качественно проведенное физикальное исследование.
- Три основных варианта отклонения от нормы показателей БПТ включают печеночно-клеточную (с преимущественным повышением уровней АСТ и АЛТ), холестатическую (с преимущественным повышением уровня ЩФ) и изолированную гипербилирубинемию.

■ Причиной каждого из вариантов может быть широкий спектр печеночной и внепеченочной патологии, подходы к дифференциальной диагностике зависят от характера изменений печеночных тестов, их комбинаций, амплитуды увеличения показателей, длительности их повышения и других факторов.

- Donnan P.T. et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). Health Technol Assess 2009; 13: iii-iv-ix-xi-1-134.
- 2. Ruhl C.E., Everhart J.E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. Hepatology 2012; 55:447.
- Dutta A., Saha C., Johnson C.S., Chalasani N. Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study. Hepatology 2009; 50:1957.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Trunk fat is associated with increased serum levels of alanine aminotransferase in the United States. Gastroenterology 2010; 138:1346.
- Prati D., Taioli E., Zanella A. et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002; 137:1
- 6. Piton A., Poynard T., Imbert-Bismut F. et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Hepatology 1998; 27:1213.
- Kaplan M.M. Alanine aminotransferase levels: what's normal? Ann Intern
- Nannipieri M., Gonzales C., Baldi S. et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. Diabetes Care 2005; 28:1757.
- Cabrera-Abreu J.C., Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its mea-
- surement in paediatrics. Ann Clin Biochem 2002; 39:22. 10. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_
- 11. Moussavian S.N., Becker R.C., Piepmeyer J.L. et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. Dig Dis Sci 1985; 30:211.
- 12. Cohen J.A., Kaplan M.M. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 1979; 24:835
- 13. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45:507.
- 14. Daniel S., Ben-Menachem T., Vasudevan G. et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol 1999; 94:3010.
- 15. Das A., Post A.B. Should liver biopsy be done in asymptomatic patients with chronically elevated transaminases: A cost-utility analysis (abstract). Gastroenterology 1998; 114: A9.
- 16. Owen M.C., Pike L.S., George P.M. et al. Macro-alkaline phosphatase due to IgG kappa complex: demonstration with polyethylene glycol precipitation and immunofixation. Ann Clin Biochem 2002; 39:523.
- 17. Sorbi D., McGill D.B., Thistle J.L. et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. Am J



Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія

Передплатний індекс – 89326 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

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

Передплатний індекс – 37635 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 200 грн. на півріччя - 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс - 37639 Періодичність виходу – 6 разів на рін Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя - 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс - 37633 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія

Передплатний індекс – 37634 Періодичність виходу – 5 разів на рік Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік - 200 грн, на півріччя - 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія Передплатний індекс – 37631 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс - 49561 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік - 200 грн,

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683 Періодичність виходу – 3 рази на рік Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – 49291 Періодичність виходу – 3 рази на рік Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Ten./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com ЄДРПОУ 38419785, p/p 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2 Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com Т.М. Христич, д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології, Д.О. Гонцарюк, Я.М. Телекі, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет

Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу

Підшлункова залоза (ПЗ) завдяки поєднанню зовнішньосекреторної та ендокринної функцій бере участь у багатьох фізіологічних процесах, починаючи з травлення і закінчуючи адаптаційними процесами. Слід відмітити, що ПЗ, виробляючи діаметрально протилежні за дією гормони, які взаємодіють як між собою, так і з гормонами інших залоз внутрішньої секреції, підтримує ендокринну систему в стані динамічної рівноваги [8]. Засобами регуляції гормонального зв'язку є гормони, які декретуються, синтезуються ПЗ: інсулін, глюкагон, соматостатин, панкреатичний поліпептид, вазоактивний інтестинальний і гастроінтестинальний пептиди, гастрин, секретин, амілін, паратиреоїдний пептид, рилізинг-фактор тиростимулюючого гормону, тиреотропний, кортикотропін рилізинг-гормон, простагландин, ендогенні опіоїдні гормони та їх попередники. Тому будь-які функціональні та патологічні зміни в цьому органі можуть призводити до різного ступеня метаболічних порушень [13]. Ендокринна недостатність сприяє маніфестації метаболічних порушень [37], а пошкодження ацинарних клітин і проток ПЗ корелює з порушенням ендокринної функції [45]. Отже, порушення взаємозв'язків цих функцій ПЗ може призвести до розвитку хронічного панкреатиту (ХП), при цьому причиною будуть не надмірне вживання алкоголю, куріння, захворювання органів травлення, медикаментозний вплив, а метаболічні порушення, які зумовлюють розвиток інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії (найчастіше ожиріння, гіперхолестеринемія, тригліцеридемія – вище 1000 мг/дл).

Гіперліпідемічний варіант розвитку панкреатитів не можна віднести до рідкісних. Так, у Китаї гіперліпідемія як етіологічний фактор ХП за частотою займає друге місце після вживання алкоголю. Високі рівні тригліцеридів (>1000 мг/дл) є особливо важливим етіологічним фактором панкреатиту, при цьому причина гіперліпідемії не має істотного значення у розвитку панкреатиту: підвищення рівня тригліцеридів може бути викликане як первинною (сімейною), так і вторинною причиною (внаслідок метаболічних порушень) [54, 100].

Гіперліпідемія часто є не причиною, а фоном для розвитку ХП. Лікування таких пацієнтів відрізняється особливою складністю. Рекомендують диференційовано призначати статини, урсодезоксихолеву кислоту, есенціальні фосфоліпіди тощо. У хворих літнього віку гіперліпідемія є підставою для диференційної діагностики з абдомінальним ішемічним синдромом та ішемічним ХП, який розвинувся на його фоні [4, 66]. При ішемічному ХП рекомендують до схеми лікування включати L-аргінін [82].

Велика кількість досліджень останніх років присвячена стеатозу ПЗ та його ролі в розвитку стеатопанкреатиту [43, 56, 83]. При цьому функціональний стан ПЗ може мати значення у розвитку та прогресуванні ХП через гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, регуляції вуглеводного обміну деякими панкреатичними та кишечними нейропептидами [31]. Водночає метаболічні процеси при ожирінні, атерогенній дисліпідемії (які є складовими метаболічного синдрому — МС) сприяють погіршенню ендокринної й екзокринної функції ПЗ через прогресуючий стеатоз, ліпоматоз [38].

Роль регуляторних кишечних пептидів у розвитку метаболічних порушень

Протягом останнього десятиліття викликає серйозний науковий інтерес роль регуляторних кишечних нейропептидів у хворих на метаболічний синдром та ожиріння. Найбільш вивченим є нейропептид Y, аларин, CART, галанін.

Кокаїн-амфетамін-регулювальний транскрипт (CART) поряд із агутізалежним пептидом (Agouti-Related Protein — AgRP) ε основним месенджером ноцицептивної системи та анорексигенним пептидом, який регулює харчову поведінку, термогенез, рівень апетиту [47]. САRТ позитивно корелює з метаболічними факторами ризику, критеріями метаболічного синдрому, рівнем тригліцеридів, післяпрандіальної гіперглікемії і негативно — з рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Аларин є низькомолекулярним пептидом, що складається з 25 амінокислотних залишків, які належать до сімейства галанінових пептидів і є продуктом альтернативного сплайсингу гена галаніноподібного пептиду при виключенні екзона 3 [57, 91]. Він наявний у мозку, шкірі, щитоподібній залозі, судинній стінці [51]. Його основний біологічний ефект полягає у стимулюванні харчової поведінки, енергетичного обміну, репродуктивної та сексуальної активності. Він індукує синтез гонадоліберину, лютеїнезуючого гормону [104], проявляє вазодилатуючий потенціал, можливо, бере участь у реалізації процесів запалення та репарації, найбільш виражених на шкірі й слизових оболонках [70, 48].

Галанін також належить до низькомолекулярних нейропептидів. Він вважається орексигенним, його експресія відбувається у шкірі, мозку, судинній стінці, міокарді, щитоподібній залозі, тимусі та клітинах кісткового мозку [96]. Від його концентрації залежить стимуляція харчової поведінки, рівня апетиту, підвищення інтенсивності енергетичного обміну, регуляція температури тіла, репродуктивної функції, сексуальної активності, що вважаються основним біологічним ефектом цього пептиду. Він впливає на специфічні рецептори (GaIR1, GaIR2), які експресуються на ядрах паравентрикулярного внутрішньомедіального гіпоталамуса, стимулюючи продукцію лютеотропного гормону [49]. Зниження рівня галаніну призводить до порушень харчової поведінки, емоційної сфери реагування, включаючи депресію,

психози, хворобу Альцгеймера. Прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1β, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини — ФНП) сприяють зниженню експресії його рецепторів і продукції пептиду. Це вважається одним із основних механізмів анорексії та кахексії при різних запальних та онкологічних захворюваннях. Важливим фактором у пацієнтів з абдомінальним ожирінням є підвищення експресії та рівня циркулюючого галаніну, що залежить від рівня тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ, співвідношення естерифікованих і неестерифікованих жирних кислот у раціоні [88]. Проте діагностичний і прогностичний потенціал галаніну в пацієнтів із метаболічним синдромом вивчений недостатньо.

Агутізалежний протеїн відіграє провідну роль в енергетичному обміні завдяки модуляції ефективності сигнальної функції гіпоталамічних рецепторів до меланокортину 3 і 4 типів (Melanocortin Receptors – McR), що приводить до стимуляції апетиту, зниження енерговитрат [75, 98].

Уперше AgRP ідентифіковано у мишей з ожирінням, надлишковим рівнем циркулюючого інсуліну та жовтим кольором хутра [76]. Він конкурує з меланокортином за зв'язування з відповідним рецептором (McR), завдяки чому змінюється колір хутра від чорного до жовтого. При цьому повна експресія матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) AgRP супроводжується формуванням метаболічного синдрому, цукровим діабетом 2 типу [76]. Експресія мРНК AgRP у гіпоталамусі контролюється посттранскрипціально за допомогою тиреоїдного транскрипційного фактора-1 (Thyreoid Transcription Factor-1 — TTF-1) [73]. При цьому не тільки стимулюється синтез AgRP, але й інгібується пропіомеланокортин, зв'язуючись із промоутером відповідного гена. Відбувається супресія (зниження) продукції функціонального антагоніста AgRP — α -меланоцитстимулюючого гормону (α -Melanocyte-Stimulating Hormone — α -MSH) [67].

Вважається, що AgRP і нейропептид Y — це два важливих ендогенних орексигенних пептиди. Їх антагоністами є програнулін і α -MSH, які перешкоджають реалізації гіпоталамічних ефектів цих петидів. Припускається, що одночасна продукція AgRP і нейропептиду Y формує резистентність до лептину [55]. За дефіциту маси тіла і цілковитої відсутності апетиту показники AgRP підвищуються. До агоністів AgRP відносять галанін і орексин, які впливають на ліпідний обмін і формування ожиріння в пацієнтів із синдромом склерокистозних яєчників [93].

Надзвичайно важливою є роль AgRP у розвитку та підтриманні здібності до навчання, причому у когорті пацієнтів різного віку з нервовою анорексією та дефіцитом маси тіла між його рівнем і здібностями до навчання (інтелектуальною «гнучкістю») існує негативний зв'язок [78], що має значення у розвитку дитини та при старінні людини.

Отже, якщо розглядати значення механізмів, за якими порушується метаболічний гомеостаз (у тому числі в хворих на ХП), то увагу привертає роль нейропептидів у цьому процесі, що обов'язково необхідно враховувати поряд із тими чинниками, які формуються за інших загальнобіологічних механізмів.

Механізми формування інсулінорезистентності, їх вплив на розвиток метаболічних порушень, у тому числі при ХП

Порушення чутливості до інсуліну й інсулінової секреції зумовлює недостатню біологічну відповідь клітин на дію інсуліну при достатній його концентрації в крові. Саме цей факт є основним у розвитку інсулінорезистентності, яка вважається основним механізмом формування та прогресування МС.

При аналізі механізмів, залучених у перебіг метаболічного синдрому, необхідно враховувати такі механізми розвитку секреторної дисфункції острівкового апарату ПЗ як першопричини інсулінорезистентності:

- гіперінсулінемію і відсутність пульсуючої секреції;
- монофазну секрецію інсуліну, відсутність адекватної інсулінової відповіді на стимуляцію глюкози;



Т.М. Христич

- порушення регуляції екзоцитозу;
- підвищення ролі таких антагоністів секреції інсуліну, як аргінін, секретин, інгібітор шлункового пептиду, нейрогуморальний антагоніст холецистокініну;
 - антициклічну секрецію глюкагону;
 - порушення секреції аміліну;
- дефіцитний монотип.

Гіперінсулінемія і відсутність пульсуючої секреції. У нормі секреція інсуліну відбувається періодично короткими хвилями із значними коливаннями рівня цього гормону. Це сприяє зниженню рівня глюкози в крові, завдяки чому відновлюється чутливість інсулінових рецепторів [35]. При порушенні функції ПЗ може не тільки підвищуватися рівень інсуліну, а й відзначатися відсутність коливань його рівня.

Монофазна секреція інсуліну. При прогресуванні порушень інкреторної функції ПЗ значно стримується «ранній» секреторний викид інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові. При цьому перша фаза секреції (швидка), яка забезпечує звільнення везикул із накопиченим інсуліном, фактично є відсутньою; друга фаза секреції (уповільнена) виникає у відповідь на стабільну гіперглікемію постійно, у тонічному режимі і, незважаючи на підвищену секрецію інсуліну, рівень глікемії на тлі інсулінорезистентності не нормалізується.

Порушення регуляції екзоцитозу. Цей процес спричиняє підвищена апоптотична активність ацинарних клітин при хронічному локальному запаленні, що характеризує перебіг ХП. При цьому відбувається спустошення «незрілих» везикул β-клітин ПЗ, проінсулін яких недостатньо сформований для ензиматичного розщеплення з утворенням С-пептиду й активного інсуліну. При цьому проінсулін не впливає на рівень глікемії, але має атерогенну лію.

Антициклічна секреція глюкагону. При порушенні функціонального стану ПЗ секреція глюкагону може здійснюватися антициклічно (рівень його підвищується при підвищенні глікемії і навпаки). Слід відмітити, що секреція глюкагону при цьому не пригнічується інсуліном.

Порушення секреції аміліну. Амілін — це пептидний гормон, який складається з 37 амінокислотних залишків, синтезується, накопичується і декретується β -клітинами панкреатичних острівців. Звідси його друга назва — острівковий панкреатичний поліпептид. Допускається, що внаслідок первинного ураження β -клітин і порушення переходу проінсуліну в інсулін відбувається відкладання аміліну в острівцях ПЗ, що сприяє деструкції β -клітин і зниженню синтезу і секреції інсуліну. Інтра- та екстрацелюлярне відкладання фібрил не тільки порушує функцію β -клітин, а й у подальшому активує апоптоз у цих клітинах. Амілін, крім того, стимулює ліполіз, відіграє відповідну роль у підвищенні рівня вільних жирних кислот (ВЖК) і, можливо, є медіатором індукції інсулінорезистентності.

Дефіцитний фенотип. Недостатність харчування в період внутрішньоутробного розвитку або у ранньому постнатальному періоді призводить до затримки розвитку ендокринної функції Π 3, а також до розвитку метаболічних порушень у зрілому віці. Причинами набутої інсулінорезистентності можна вважати швидке виснаження інсулінової секреції β -клітинами за високих вимог до їх функцій, що за наявності інсулінорезистентності призводить до гіперглікемії. У відповідь на навантаження глюкозою Π 3 виробляє меншу кількість інсуліну, формується стан інсулінопенії, знижується паракринний вплив гормону на зовнішньосекреторну функцію залози. Отже, у пацієнтів із метаболічними порушеннями, МС при ушкодженні інсулярного приєднується ушкодження ацинарного апарату, розвивається зовнішньосекреторна недостатність Π 3.

Залежно від рецепторної активності розрізняють три рівні розвитку інсулінорезистентності: пререцепторний, рецепторний і післярецепторний.

Пререцепторний рівень включає генетично детерміновану продукцію недостатньо активної молекули інсуліну («чиказький інсулін»); неповну конверсію проінсуліну в інсулін, що викликає надлишок малоактивного проінсуліну.

Рецепторний рівень характеризується мутаціями гена інсулінового рецептора (внаслідок чого знижується швидкість біосинтезу інсулінового рецептора), погіршенням внутрішньоклітинного транспорту після трансляційного процесингу; дефектом

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

ОГЛЯД

зв'язування інсуліну, зниженням активності рецепторної тирозинкінази, прискоренням деградації інсулінового рецептора; зниженням афінності рецепторів до інсуліну; недостатньою кількістю інсулінових рецепторів, що може зумовлюватися як генетично, так і завдяки компенсаторній реакції на гіперінсулінемію (набута інсулінорезистентність).

Післярецепторна інсулінорезистентність розвивається через зниження активності тирозинкінази; зниження активності САР-білків, зменшення числа глюкозних транспортерів; зниження активності двох ключових ферментів утилізації глюкози — піруватдегідрогенази (використання глюкози в циклі Кребса) і глюкогенсинтетази (використання глюкози для синтезу глікогену).

За умов інсулінорезистентності при постійній стимуляції β-клітин розвивається і секреторна дисфункція, прогресує порушення секреції інсуліну, що має відношення до формування цукрового діабету (поряд із ліпотоксичністю, генетичними і фенотипічними порушеннями, які впливають на функціональні можливості β-клітин).

Відомо, що за довготривалої гіперглікемії розвивається глюкозотоксичність, яка викликає структурні порушення β -клітин острівців ПЗ і знижує чутливість периферичних тканин до глюкози. У таких випадках глюкоза є натуральним джерелом утворення вільних радикалів, завдяки чому підсилюється дестабілізація клітинних мембран і субклітинних структур.

реалізації феномена глюкозотоксичності (неферментативний, неконтрольована активність вільних радикалів, посилення поліолового шляху обміну глюкози) також необхідно враховувати. Неферментативне глікозилювання білків та інших з'єднань, які включають аміногрупи, викликає незворотну структурно-функціональну модифікацію, у тому числі ферментів, пептидів, які синтезуються ПЗ. Підвищення активності вільних радикалів через поєднання неферментативного глікозилювання, аутоокислення глюкози і пероксидного окислення ліпідів і білків є небезпечним для ендотелію судин, оскільки відіграє одну з провідних ролей у розвитку ендотеліальної дисфункції, у прогресуванні фіброзу. Посилення поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози змінює осмотичний тиск у клітинах, порушує гліко- і фосфоліпідний склад клітинних мембран, викликаючи структурно-функціональні зміни в ендотеліальних клітинах і розвиток атеросклеротичних уражень судин через атерогенну дисліпідемію. Інсулін при цьому, діючи як фактор росту, збільшує масу міокарда лівого шлуночка, знижує серцевий викид, що призводить до декомпенсації серцевої діяльності і до прогресування мікроциркуляторних порушень в самій ПЗ завдяки ендотеліальній дисфункціїї. Внаслідок цього знижується активність ліпопротеїдліпази, що, у свою чергу, призводить до розвитку гіпертригліцеридемії, зростання рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності та зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)[29]. Отже, інсулінорезистентність негативно впливає на ліпідний обмін, формуючи дисліпідемію [17, 79].

Механізми формування дисліпідемії, що впливають на розвиток метаболічних порушень при ХП, стеатопанкреатиті

С.І. Іващук, Л.П. Сидорчук (2016), у результаті вивчення показників ліпідного обміну залежно від поліморфізму генів ІЛ-4 (С-590Т), ФНП (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N24S), СFTR (del508C) у хворих із загостренням ХП, встановили достовірні дисліпідемічні зміни залежно від поліморфних варіантів гена ІЛ-4 (С-590Т). З'ясувалося, що в носіїв генотипа ТТ підвищується вміст загального холестерину через ХС ЛПНЩ. У носіїв генотипа GG превалює гіперхолестеринемія, а в носіїв GA-варіанту — гіпертригліцеридемія залежно від поліморфних варіантів гена ФНП (G-308A). Таке може відбуватися за погіршення функціональної активності β-клітин і зменшення протекторних властивостей інсуліну та прогресування феномена десенситизації.

Відомо, що високий рівень тригліцеридів (ТГ) та низький рівень XC ЛПВЩ достовірно пов'язані з усіма випадками ішемічної хвороби серця та коронарної смерті у пацієнтів із МС, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [19].

З іншого боку, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність стимулюють у печінці синтез ТГ із фруктози і знижують синтез фосфоліпідів, через що виникає дефіцит ЛПВЩ і накопичуються атерогенні ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ліпопротеїн (а) [97, 99].

Доведено, що при інсулінорезистентності підвищується активність білка, який переносить ефіри ХС від ЛПВЩ до ЛПДНЩ в обмін на ТГ, і при цьому не тільки знижується рівень ХС ЛПВЩ, а й відбувається їх якісна модифікація [20]. У кровообіг через систему ворітної вени надходить надмірна кількість ВЖК, що ще більше посилює інсулінорезистентність. У такій ситуації печінка відчуває постійне навантаження [22], яке за прогресування коморбідності істотно порушує метаболічні процеси і в міокарді, сприяючи розвитку дисліпідемії, формуванню атерогенних бляшок [30] і хронічної серцевої недостатності [2]. Встановлено, що рівень змінених ЛПНЩ значно зростає в результаті їхнього глікозилювання, що збільшує ураження судинної стінки. Водночас інсулінзалежні адипоцити, збільшуючи кількість завдяки проліферації, продовжують депонувати ТГ, таким чином, разом із низькоінтенсивним хронічним запаленням поступово порушують гомеостаз, гемостаз, адаптацію, впливаючи на прогресування процесів стеатозу в таких органах, як печінка, ПЗ і серце.

Зв'язок МС й ожиріння із захворюваннями ПЗ, у тому числі з хронічним панкреатитом, вивчений недостатньо [25, 33]. Відомо, що частота стеатозу ПЗ у хворих на ожиріння і МС становить 86,4%, що істотно вище, ніж у загальній популяції. Причому ХП на фоні стеатозу ПЗ має більш тяжкий перебіг, вищою є частота ускладнень і резистентності до терапії, нижчою – якість життя пацієнтів [36]. Патогенетичні зв'язки між МС і ХП

є складними і мають двобічний характер [34]. Доведено, що ожиріння і МС підвищують ризик розвитку раку ПЗ [39].

Роль гормонів вісцерального жиру, хронічного системного запалення у розвитку метаболічних порцшень

Дослідження останніх років вказують на певну роль адипокінів у розвитку та прогресуванні поєднаної патології ХП з ожирінням, ЦД 2 типу, раком ПЗ, оскільки встановлено, що вони є не тільки пасивним резервом енергетичних ресурсів у формі тригліцеридів, а й повноцінним ендокринним органом. Завдяки цьому жирова тканина розглядається як ендо- і паракринний орган, який бере участь у регуляції чутливості тканин до інсуліну, вуглеводного, ліпідного обмінів, в імунній відповіді, ангіогенезі [86].

При ожирінні відбувається не тільки проліферація та гіпертрофія адипоцитів, а й інфільтрація макрофагами з подальшим розвитком запальної реакції різного спрямування. У результаті змінюється метаболічна активність жирової тканини, виникає дисбаланс адипокінів (збільшується секреція прозапальних та пригнічується секреція протизапальних) [1].

G.I. Рарасhristou і співавт. (2006) у проспективних дослідженнях показали, що у хворих на ХП з ожирінням превалюють тяжкі форми, що може зумовлюватися дисбалансом у діяльності імунної системи та адипоцитокінових механізмів [37]. Так, за наявності хронічного системного низькоінтенсивного запалення у вісцеральній жировій тканині лептин посилює ліполіз, а адипонектин — гідроліз тригліцеридів, секрецію неестерифікованих жирних кислот у міжклітинний простір, активуючи реакцію запалення і сприяючи апоптозу адипоцитів [72].

У патогенезі ожиріння найбільш вивченою є роль адипонектину і лептину. Адипонектин належить до протизапальних цитокінів, за нормальних фізіологічних умов циркулює в плазмі крові у високих концентраціях, виявляючи протизапальну, протидіабетичну, ангіопротективну і кардіопротективну дію. Рівень адипонектину в плазмі крові негативно корелює з індексом маси тіла (ІМТ), рівнями глюкози натще, інсуліну, тригліцеридів, лептину, ФНП [69]. При дефіциті адипонектину інсулінорезистентність у пацієнтів із ЦД розвивається як у м'язовій тканині, так і в печінці [61, 77]. Рівень адипонектину у плазмі крові знижується і при наростанні маси жирової тканини, що також є механізмом розвитку інсулінорезистентності при ожирінні [44]. Відомо про незалежний вплив адипонектину на вуглеводний обмін шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та зниження рівня глюкози в крові (інсуліноподібна дія) [64].

Що стосується лептину, то він вважається багатофункціональним білком, який запобігає розвитку ліпотоксичності, відкладанню ліпідів у тканинах. Його дефіцит сприяє накопиченню ліпідів у міоцитах і гепатоцитах, що може бути однією з причин стеатозу. Він відіграє відповідну роль у секреції інсуліну, гемопоезі, у діяльності щитоподібної залози, синтезі ростових факторів, фіброзі тканин. Наявність взаємозв'язку між лептином та ІР дозволила деяким авторам розглядати гіперлептинемію як компонент МС [16]. Рецептори лептину (Оb-R) відносять до класу сімейства цитокинів [80], що дозволяє вважати його причетним до формування хронічного системного запалення, у тому числі й у жировій тканині. Лептин характеризується протиапоптотичною активністю, опосередковано активує фактор росту ендотеліальних судин, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції, що вважається предиктором формування атеросклеротичних змін у судинній стінці. Концентрація лептину при ожирінні підвищена і, навпаки, концентрація адипонектину знижена.

Отже, не виключено, що адипокіновий механізм (як цитокіновий) може бути загальним для розвитку патологічних змін у ПЗ при ХП з МС, ЦД 2 типу, ожирінням, оскільки процеси синтезу та секреції адипоцитокінів за хронічного системного запалення впливають на їх розвиток і прогресування. Підтвердженням цього можуть бути результати низки досліджень, за якими встановлено, що у хворих на ХП з ожирінням та ЦД 2 типу активація ФНП, С-реактивного білка (СРБ), лептину, резистину та низький рівень адипонектину асоціюється з недостатністю компенсаторних можливостей імунної та ендокринної систем, підвищуючи активність хронічного системного запалення й у вісцеральній жировій тканині, впливаючи на якість життя та прогноз, оскільки визначає виснажливий характер розвитку [59, 60, 84].

Активність резистину виявляється при запаленні, у тому числі хронічному, підтвердженому наявністю високих показників ФНП, ІЛ-6 [81]. Низка авторів описують феномен підвищення рівня резистину, показників адипонектину в жінок з ожирінням за толерантності до глюкози, а також з інсулінорезистентністю та компенсаторною гіперінсулінемією [6]. Це дозволило розглядати високі показники резистину як маркер розвитку ожиріння та інсулінорезистентності, що тісно пов'язані з хронічним запаленням як на локальному, так і на системному рівні і трактуються як ланки патогенезу ЦД 2 типу [28, 90].

Останнім часом ожиріння розглядають як самостійний фактор розвитку ХП і раку ПЗ [13]. Основним механізмом розвитку вважають хронічну генералізовану низькоінтенсивну запальну реакцію, в якій провідна роль належить адипокінам [5, 10, 85]. Підтвердженням цього можна вважати 9-кратне збільшення ризику розвитку ЦД 2 типу в чоловіків з ІМТ >30 кг/м² [105]. Відзначена і роль активації ліполіза вісцерального жиру в адипоцитах, що впливає на продукцію ВЖК, які сприяють стеатозу печінки та ПЗ. Вважається, що гіперліпідемія при ожирінні є фактором розвитку жирової інфільтрації ПЗ, стеатопанкреатиту [95, 106]. До факторів ризику відносять і дію низки лікарських засобів, алкоголю, декомпенсацію ЦД 2 типу [50, 92].

Отже, прогресування ХП, ожиріння, ЦД 2 типу залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, у здійсненні якої важливу роль відіграють прозапальні цитокіни та СРБ [95]. Сьогодні активно обговорюється вплив факторів запалення

(ФНП, ІЛ-6, СРБ) на формування та перебіг цих захворювань за різної маси тіла [12]. Проте роль впливу цитокінового каскаду та маркерів запалення у хворих потребує подальшого вивчення, оскільки вони можуть обтяжувати перебіг захворювань [26]. Унаслідок хронічного перебігу запального процесу страждає не тільки екзокринна, але й ендокринна функція ПЗ. Хронічне запалення жирової тканини сприяє дисфункції β-клітин ПЗ, зниженню секреції інсуліну та накопиченню ліпідів у них [103]. При цьому ліпополісахаридами активуються toll-рецептори, стимулюючи продукцію прозапальних системних цитокинів, формуючи не тільки ЦД 2 типу, стеатопанкреатит, а й серцевосудинну патологію [18]. Останніми роками доведено, що жирові клітини відкладаються і в ділянці серця, поділяючись на епікардіальний і перикардіальний жир. Останній за походженням ϵ білою жировою тканиною, яка є неактивною. Епікардіальний жир — це жирова тканина, яка знаходиться між міокардом та епікардом, походить із бурої жирової тканини і розглядається як незалежний предиктор розвитку коронарного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [33].

Жирова тканина продукує ФНП, який поряд із адипонектинами є одним із головних факторів, що відповідають за формування інсулінорезистентності, за дисліпідемію, дисфункцію β-клітин ПЗ [69, 89], сприяють пригніченню експресії генів, беручи участь у метаболізмі глюкози та підвищуючи експресію генів, які регулюють синтез холестеролу і жирних кислот у печінці [52]. На активацію продукції ФНП впливає і концентрація такого адипонектину, як апелін, який може бути включеним у процеси регулювання ремоделювання ПЗ при ХП з ожирінням та ЦД 2 типу [15].

Таким чином, хронічно підвищений рівень ФНП, ІЛ-6 при XП, ожирінні, МС може призвести до активації панкреатичних зірчастих клітин, порушуючи вуглеводний і ліпідний обмін (особливо тригліцеридів), синтез білка внутрішньоклітинного матриксу, формуючи фіброз ПЗ, призводячи у деяких пацієнтів до раку ПЗ і прогресування зовнішньосекреторної недостатності.

Можливі механізми розвитку раку підшлункової залози при метаболічних порушеннях

Рак ПЗ є злоякісною пухлиною, яка розвивається з епітеліальної тканини різних відділів ПЗ. Здебільшого він локалізується в голівці (63,8%), тілі (23,1%) і лише в 7,1% випадків зустрічається у хвості. Гістологічно у 80% випадків рак представлений аденокарциномою, в інших випадках зустрічається ацинарно-клітинний рак ПЗ, який локалізується в тілі та хвості залози [27]. Захворювання діагностується частіше у чоловіків (9,7 випадків на 100 тис. населення), у жінок рідше (7,7 випадків на 100 тис. населення). За останні 50 років рівень захворюваності невпинно зростає (в Англії - втричі), а щорічна летальність у Європі становить 40 тис. [41]. Слід указати, що немає чіткого уявлення про етіологічні фактори розвитку, тому розглядаються фактори ризику. Одним із найбільш доведених є ХП, при його довготривалому перебігу ризик зростає до 20%, а за наявності спадкового $X\Pi - y$ 60 разів [40]. Спадковий $X\Pi$ розвивається у молодому віці, і вже в 55-60 років відбувається трансформація в рак у 40-53% пацієнтів. Деякі автори вважають, що цьому сприяє давність запального процесу [21, 23].

Факторами ризику розвитку раку ПЗ вважається зловживання алкоголем, куріння [9], чоловіча стать, вік старше 65 років, прийом нестероїдних протизапальних препаратів більше двох років, ожиріння [32], ЦД 2 типу, МС [13], цироз печінки.

Зв'язок між хронічним запаленням і розвитком злоякісних новоутворень був простежений ще німецьким патологом Рудольфом Вирховим у 1863 році, у 1913 р. таке саме припущення зробив В. John, але й дотепер складним клінічним завданням є встановлення цієї залежності. Багато пацієнтів можуть прожити 20-30 років від моменту встановлення діагнозу ХП і померти з інших причин, не пов'язаних із раком ПЗ. 1993 р. у клінічних центрах 6 країн світу проведено мультицентрове рандомізоване когортне дослідження, що включало 2015 пацієнтів із діагнозом ХП, результати якого достовірно показали, що ризик розвитку раку ПЗ у 16,5 разів вищий, ніж у загальній популяції, і не залежить від статі, країни, етіології [74]. Крім того, зв'язок був підтверджений іншими дослідниками [65]. Так, у 1995 р. Р. Banzal, A. Sonnesberg підтвердили ці висновки, провівши ретроспективний аналіз історій хвороб з Американського відділу у справах ветеранів (період — з 1970 по 1994 роки).

Важливим фактором розвитку раку ПЗ є не тільки тривалість запального процесу в ПЗ, а й оксидативний стрес, який порушує клітинний геном із розвитком точкових мутацій, які сприяють онкогенній трансформації ХП [11]. При цьому типи генетичних аберацій включають мутації в координуючих і регуляторних генах, зміни в плоїдності та числі геномних копій, утворенні додаткових копій ділянок хромосомної ДНК, гомозиготної делеції, у втраті гетерозиготності. Клітинний геном змінюється під впливом генотоксичних з'єднань і порушень структури ДНК [101].

Повторні ураження та регенерація тканини ПЗ відбуваються за наявності високоактивних форм кисню та азоту, які вивільняються з клітин, які підтримують запалення (лейкоцитів та інших фагоцитуючих клітин, що знаходяться в місці запалення) [7]. Серед найбільш небезпечних АФК-індукованих з'єднань значення мають 7,8-дигідро-8-оксогуанін (охоG) завдяки його здатності приводити до трансверсії ДНК під час реплікації. Такі трансверсії було виявлено при раку ПЗ, причому вони поширені у мутаційному спектрі гена-супресора пухлин р53 [53].

У хворих на ХП і рак ПЗ концентрації циклооксигенази-2 (COX-2) та фактора NF-kB у тканині ПЗ підвищені порівняно з тканиною у здорових осіб [68]. ЦОГ-2 бере участь у перетворенні арахідонової кислоти на простагландини, які викликають запальну реакцію у пошкоджених тканинах, і перетворює хімічні

Продовження на стор. 32.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології, Д.О. Гонцарюк, Я.М. Телекі,

Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу

Продовження. Початок на стор. 30.

канцерогени на мутагенні, індукуючи проліферацію, ангіогенез, пригнічуючи апоптоз, формуючи морфологічні зміни, які включають дисплазію, порушують нормальну структуру тканини через редиференціацію.

Таким чином, каскад хемокинів, що секретуються клітинами, які підтримують запалення при ХП, є одним зі шляхів промоції онкогенезу запаленням [46]. Дуже важливу роль у цьому процесі відіграють макрофаги, оскільки вони у великій кількості виявляються на гістологічних зрізах злоякісних пухлин [62]. Після активації макрофаги є головним джерелом факторів росту цитокинів, які інтенсивно впливають на клітини ендотелію, епітеліальні та мезенхімальні клітини в локальному мікрооточенні пухлинної тканини ПЗ [58]. Фактор некрозу пухлини, що виділяється на початкових етапах хронічного запалення та пухлиноутворення, викликає посилення стимуляції панкреатичного фіброгенезу, а ІЛ-8 посилює онкогенні та метастатичні ефекти пухлинних клітин ПЗ [71]. Однак, крім цього, встановлено підвищення ІЛ-1, ІЛ-8, EGF, IGF-1, TGF-b1, ІЛ-6, ІЛ-8, що сприяють стимуляції ангіогенезу та клітинній проліферації. Тобто патогенез та прогресування ХП, аденокарциноми ПЗ визначаються персистуванням системного низькоінтенсивного запалення у тканині органа, формуючи неправильне диференціювання клітин, патологічну проліферацію.

У цих процесах також бере участь ядерний фактор транскрипції NF-карраВ, який активується і значною мірою експресується на поверхні епітеліальних клітин як при раку ПЗ, так і при ХП. Активація NF-карраВ може підтримувати рецидивування хронічного запалення у тканині ПЗ, контролюючи транскрипцію запальних генів. Регулювальний вплив фактора NF-карраВ призводить не тільки до інгібування апоптозу, а й до стимуляції індукованої форми оксиду азоту (iNOS) та COX-2, які ε основними медіаторами запалення.

Отже, ХП має потужний вплив на розвиток раку ПЗ. У низці досліджень він розглядається як незалежний фактор ризику, сприятливе морфологічне середовище для росту пухлини, що зумовлює небезпечність геному та призводить до стимуляції ангіогенезу. Клітини, які підтримують патологічну імунну відповідь,

хронічне системне запалення, порушення регуляції росту, міграції та диференціювання клітин, у тому числі пухлинних, фібробластів і ендотеліальних, знаходять у мікрооточенні аденокарциноми.

Таким чином, загальним механізмом, завдяки якому відбувається розвиток і прогресування ХП, ожиріння, ЦД 2 типу при їх поліморбідності, є хронічне низькоінтенсивне системне запалення, яке визначає та змінює характер і розвиток інсулінорезистентності, дисліпідемії, глюкозотоксичності та ліпотоксичності, дисбаланс адипоцитокінової регуляції. Клінічно такі порушення можуть проявлятися неалкогольною жировою хворобою печінки, ПЗ у відповідній послідовності: стеатоз – стеатопанкреатит з подальшим формуванням фіброзу, цирозу та раку. Така послідовність простежується при ЦД 2 типу, що пов'язують із розвитком і прогресуванням стеатопанкреатиту та розвитком аденокарциноми ПЗ. Відомо, що частота розвитку стеатозу ПЗ у хворих на ЦД 2 типу, МС становить 86,4%, що істотно вище, ніж у загальній популяції, причому ХП на фоні стеатозу ПЗ має більш тяжкий перебіг, збільшується частота ускладнень і формування резистентності до терапії, нижчою ε якість життя пацієнтів [12, 69, 94].

Останніми роками одним із факторів ризику самостійного формування ХП і раку ПЗ вважають ожиріння. Зв'язок між ожирінням і ризиком розвитку раку ПЗ виявив аналіз 14 когортних досліджень (підвищення ризику на 47%) [63]. Аналіз 10000 випадків раку ПЗ показав, що наявність ожиріння в осіб з ІМТ >25 кг/м 2 є відносним ризиком порівняно з особами, в яких ІМТ становить <25 кг/м². Відомо, якщо ожиріння діагностується в осіб віком 13-19 років, то такі пацієнти на 60% частіше хворіють на рак ПЗ, ніж їх худордяві однолітки, а в пацієнтів, у яких ожиріння з'являється після 40 років, ризик виникнення раку ПЗ не відрізняється від осіб у загальній популяції [39]. У низці епідеміологічних досліджень підтверджено, що ожиріння ε причиною близько 20% випадків смерті від раку ПЗ у жінок та 14% випадків у чоловіків [42].

Гіпотезою, що пояснює патогенез ХП і раку ПЗ при ожирінні, є зниження чутливості до інсуліну та гіперінсулінемія, зумовлені продукцією молекул-адипокінів. Саме вони регулюють чутливість до інсуліну, вуглеводний, ліпідний обміни. Згідно з цією гіпотезою підвищені рівні інсуліну сироватки крові впливають на збільшення швидкості та агресивності прогресування раку ПЗ [102].

У групі інших когортних досліджень було показано пряму залежність між рівнем циркулюючого С-пептиду і раком ПЗ. Зважаючи на те, що жирова тканина впливає на розвиток інсулінорезистентності й ліпотоксичності, а також імунну відповідь, ангіогенез, виникло припущення про роль хронічного системного низькорівневого запалення не тільки у розвитку ХП, ожиріння, а й раку ПЗ через стеатоз [87].

Раніше стеатоз ПЗ вважали незагрозливим захворюванням, супутнім вірусним інфекціям, ЦД, літньому та старечому віку. Однак з'явилися дослідження, в яких вказувалося, що ЦД 2 типу і тяжкий генералізований атеросклероз зустрічаються частіше в пацієнтів, ПЗ яких має 25% жиру. При цьому в розвитку стеатозу значення мали гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія. На цей час є достатня кількість досліджень, які вказують на те, що дисліпідемія, ліпотоксичність, інсулінорезистентність разом з адипокінами є ключовими механізмами розвитку стеатозу ПЗ і реалізуються завдяки апоптозу β-клітин ПЗ. Рак ПЗ при неалкогольній жировій хворобі ПЗ має стадійність розвитку: неалкогольний стеатоз ПЗ – стеатопанкреатит – рак ПЗ (аденокарцинома).

Цій проблемі 4-7 серпня 2016 р. на зустрічі спеціалістів світового рівня (Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства та Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів) було приділено особливу увагу. Під час зустрічі розглядалися питання неалкогольної жирової хвороби ПЗ, а також можливості розвитку аденокарциноми ПЗ при МС. Було відзначено, що об'єм вісцеральної жирової тканини (визначений за допомогою спеціального режиму комп'ютерної томографії) позитивно корелює з ризиком розвитку раку ПЗ. Запропоновано гіпотезу про патогенез розвитку раку ПЗ при ожирінні, MC (K. Hosono et al., Японія). Причиною ожиріння є надлишок жирів у раціоні та гіподинамія. Вісцеральне ожиріння, яке розвинулося на цьому фоні, призводить до інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, яка виконує мутагенну дію. Водночас метаболічний ефект інсуліну не має можливості реалізуватися завдяки інсулінорезистентності. Цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням призводить до проліферації панкреатичних проток, їх блокування та деструкції, формується латентний ХП. При цьому розвиваються протокова метаплазія, дисплазія і рак ПЗ. Крім того, формуванню аденокарциноми сприяють спадковість і гіперінсулінемія.

Зважаючи на сказане вище, включення у групу ризику раку ПЗ хворих із ХП, ЦД 2 типу, ожирінням є доцільним, оскільки, в тому числі завдяки онконасторозі, дозволить виявляти рак ПЗ на ранніх стадіях. Перспективними для сучасної панкреатології та онкопанкреатології є вдосконалення наявних та розроблення нових високоспецифічних, чутливих маркерів генних мутацій.

Список літератури знаходиться в редакції



Современные подходы к лечению функциональной кишечной патологии

В рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины», состоявшейся 6-7 апреля этого года в г. Киеве, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач привлек внимание аудитории к столь актуальной клинической проблеме, как функциональные кишечные расстройства (ФКР) и их современное лечение.



К сожалению, лечение ФКР, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор (ФЗ) и функциональная диарея (ФД), представляет собой сложную задачу, а стойкий клинический эффект даже при удачно подобранном лечении отмечается не более чем у 25-30% больных. Это во многом связано с тем, что точные причины ФКР до конца неизвестны, следовательно, этиотропное

лечение отсутствует. В то же время в последние годы был достигнут значительный прогресс в области изучения патофизиологии ФКР. Показано, что в их патогенезе играют роль генетические факторы, расстройства моторики, нарушение висцеральной чувствительности, дисрегуляция центральной нервной системы, психологические расстройства и психосоциальные факторы, нарушение барьерной функции кишечника и изменения кишечной микробиоты (КМ), постинфекционное воспаление и иммунная дисфункция, а также пищевая аллергия и пищевая непереносимость.

В комплексном лечении ФЗ и СРК с запорами традиционно применяются пищевые волокна, а также набухающие и осмотические слабительные средства. К более современным препаратам для лечения данной патологии относятся агонисты 5НТ₄-рецепторов, антагонисты μ-опиоидных рецепторов, модуляторы желчных кислот, антагонисты 5НТ₃-рецепторов, трициклические антидепрессанты, спазмолитики, пробиотики и др.

В лечении хронической ФД и СРК с диареей (СРК-Д) сегодня применяются агонисты ц-опиоидных рецепторов, селективные антагонисты 5НТ₃-рецепторов, секвестранты желчных кислот, трициклические антидепрессанты, пробиотики и другие. Перспективным направлением в лечении хронической ФД и СРК-Д является применение неабсорбирующегося антибиотика – рифаксимина (Альфа Нормикс), - благоприятные клинические эффекты которого при данной патологии активно изучаются в последние годы в клинических исследованиях. Так, в ходе исследований TARGET 1 и TARGET 2 было показано, что терапия рифаксимином у пациентов с СРК без запоров уже через 2 недели обеспечивала значимое уменьшение выраженности симптомов, в том числе вздутия живота (M. Pimentel et al., 2011). Адекватное облегчение общей симптоматики СРК на фоне применения рифаксимина сохраняется через 12 нелель (по окончанию исследования). Метаанализ 5 исследований по изучению эффективности рифаксимина у пациентов с СРК (S. Menees et al., 2012) также продемонстрировал общее улучшение клинического состояния и значимое ослабление основной симптоматики по сравнению с плацебо. Недавно А. Lembo и соавт. (2016) было установлено, что у пациентов с СРК-Д эффективно и безопасно не только первичное, но и повторное лечение рифаксимином. Повторные курсы лечения рифаксимином оказались сопоставимыми по эффективности с несколькими предшествующими курсами, что свидетельствует об отсутствии развития резистентности к данному антибиотику. Количество пациентов, ответивших на лечение рифаксимином, значимо не изменялось по мере увеличения количества курсов терапии.

Весьма неожиданным положительным свойством рифаксимина (Альфа Нормикс) оказалась его способность оказывать эубиотические эффекты: так, специальный микрообиологический анализ продемонстрировал увеличение содержания лакто- и бифидобактерий в составе КМ по окончанию лечения рифаксимином, которое сохранялось и спустя 1 мес



P.C. UA/9360/01/01 ot 18.03.2014

после прекращения приема препарата (A. Gasbarrini, 2015). Специальные исследования КМ с проведением глубокого секвенирования показали, что после применения рифаксимина сохраняется 98% изначальной нормальной КМ, которая обнаруживалась у пациентов до его назначения. В мае 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) официально одобрило применение рифаксимина для лечения СРК-Д. Данное решение было основано на данных 3 клинических исследований (TARGET 1, TARGET 2, TARGET 3), участие в которых приняли более 3000 пациентов.

Таким образом, этиотропное лечение ФКР до настоящего времени не разработано, поскольку их точные причины нам до конца неизвестны. Однако в недавно опубликованной на сайте журнала Gastroenterology (М.М. Eamonn et al., 2017) статье напрямую ставится вопрос о том, что СРК-Д, возможно, может являться инфекционным заболеванием. Учитывая достаточно хорошую изученность основных патогенетических факторов и клинических особенностей ФКР, их лечение в настоящее время проводится с учетом преобладающего клинического синдрома и ведущего патофизиологического механизма. Наряду с традиционной фармакотерапией в клиническую практику постоянно внедряются новые препараты, более прицельно воздействующие на основные патогенетические мишени ФКР, эффективность которых установлена в исследованиях с высоким уровнем доказательности. Среди эффективных препаратов для лечения ФКР. доступных в Украине, следует рассматривать рифаксимин (Альфа Нормикс), некоторые пробиотики, а также некоторые спазмолитики (в частности, отилония бромид).

Подготовила Елена Терещенко



32

КОНФЕРЕНЦІЯ

Клинические последствия конкуренции лекарств в практике врача-гастроэнтеролога

6-7 апреля 2017 года в г. Киеве была успешно проведена XIX Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины». Данное масштабное событие уже традиционно вызвало значительный интерес как у ученых, так и у практикующих врачей изо всех регионов Украины, поскольку участие в мероприятиях подобного рода всегда дает возможность повысить свой профессиональный уровень, получив от ведущих зарубежных и отечественных экспертов актуальную информацию о новейших тенденциях в современной гастроэнтерологии и гепатологии. Следует отметить, что в нынешнем году множество докладов, прозвучавших в рамках этого авторитетного форума, было посвящено проблемным вопросам фармакотерапии у пациентов с коморбидной патологией, и это закономерно, поскольку количество таких больных неуклонно возрастает по мере старения популяции. Одной из ключевых проблем, которую приходится ежедневно решать каждому гастроэнтерологу при ведении пациентов с сочетанной патологией органов пищеварения и других систем организма, является предотвращение полипрагмазии и потенциальных межлекарственных взаимодействий. Именно поэтому значительный интерес у участников конференции вызвал доклад профессора кафедры терапии № 1 и медицинской диагностики факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого, доктора медицинских наук Валерия Ивановича Вдовиченко, который рассмотрел возможные клинические последствия конкуренции лекарств в практике врача-гастроэнтеролога.

у которого превалирует неэнзиматиче-

Сегодня значимой проблемой для всех практикующих врачей является необходимость назначения пациентам комплексного лечения. К сожалению, в клинике внутренней медицины нет такого заболевания, которое можно было бы успешно лечить лишь одним лекарственным препаратом. Не меньшую озабоченность специалистов вызывает и высокая распространенность таких неразрывно связанных друг с другом проблем современной медицины, как коморбидность и мультиморбидность. Под коморбидностью подразумевают возникновение другого заболевания во время основного, а мультиморбидность представляет собой сочетание у пациента 2 и более заболеваний, не связанных между собой общим этиопатогенезом. В исследованиях зарубежных ученых показано, что у лиц старшего возраста, которые имеют 5 и более заболеваний, совместное применение нескольких лекарственных препаратов неизбежно (A. Pilotto et al., 2005; E. Rengo et al., 2005). Пациенты старшего возраста принимают 5-8 лекарственных средств в 41,4% случаев, более препаратов – в 37,2% случаев (D. Fialova et al., 2005).

Однако необходимость в одновременном применении нескольких лекарственных препаратов при коморбидности таит в себе опасность резкого повышения риска развития побочных эффектов и нежелательных межлекарственных взаимодействий. Например, при одновременном назначении 7 и более препаратов их побочное действие установлено у 46% пациентов (М.В. Rothberg et al., 2008). По данным профессора А.П. Викторова (Государственный фармакологический центр Министерства здравоохранения Украины, 2010), смерть от лечения – пявсех летальных исходов в Украине. Следует отметить, что данная проблема актуальна во всем мире, и в развитых странах существуют национальные документы, содержащие перечни лекарственных средств, запрещенных к использованию из-за высокой частоты побочных реакций и нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Рассмотрим эту проблему на примере двух классов препаратов, которые широко применяются в гастроэнтерологической практике, - ингибиторов протонной помпы (ИПП) и прокинетиков. Анализ путей метаболизма ИПП показывает, что большинство этих препаратов (за исключением рабепразола,

ский путь метаболизма) метаболизируется преимущественно изоферментами цитохрома Р450 (СҮР2С19 и СҮР3А4) и, следовательно, могут вступать в конкурентные взаимодействия. Например, кроме омепразола, лансопразола, пантопразола и эзомепразола при участии изофермента СҮР2С19 метаболизируются также анксиолитики и транквилизаторы (диазепам, амитриптилин), нестероидные противовоспалительные препараты (пироксикам, напроксен), дезагреганты (варфарин, клопидогрел), лозартан, фенитоин. Что же касается СҮРЗА4, то, помимо омепразола, лансопразола и эзомепразола, через этот изофермент метаболизируются макролиды (кроме азитромицина), противогрибковые средства (кетоконазол, миконазол), противовирусные препараты (ритонавир, ингибиторы протеаз ВИЧ), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин), противоаритмические препараты (амиодарон, фелодипин), некоторые статины (симвастатин, ловастатин). Определенные преимущества перед другими ИПП имеет рабепразол, поскольку первая фаза его метаболизма в гепатоците происходит путем неферментной реакции восстановления до тиоэфирного соединения при минимальном участии СҮР2С19 и СҮР3А4. Поэтому рабепразол не вступает в конкурентные взаимодействия с вышеуказанными группами препаратов. При этом показано, что применение комбинации дезагрегантов и рабепразола позволяло эффективно предупреждать случаи как инфаркта миокарда, так и желудочно-кишечных кровотечений (S. Hokimoto et al., 2009; S. Kengott et al., 2010). Кроме того, благодаря такому пути метаболизма рабепразол действует тая причина в этиологической структуре в разы быстрее других ИПП и более длительно сохраняет кислотосупрессивную

> Широко используемой в гастроэнтерологической практике (особенно при ГЭРБ и функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта – ЖКТ) группой лекарственных средств являются прокинетики: метоклопрамид, домперидон, мосаприд, тегасерод и итоприда гидрохлорид (Итомед). Сравнительный анализ путей их метаболизма указывает на преимущества антагониста D2-допаминовых рецепторов итоприда гидрохлорида (Итомед): этот препарат метаболизируется флавинсодержащей монооксидазой без участия изоферментов цитохрома Р450, в то время как метоклопрамид

метаболизируется при участии изофермента СҮР2D6, домперидон и мосаприд – СҮРЗА4, тегасерод – СҮР1А2 и CYP2D6. Следует отметить, что, помимо метоклопрамида и тегасерода, при участии СҮР2D6 метаболизируется большое количество конкурентных медикаментов: амитриптилин, венлафаксин, галоперидол, дезипрамин, индинавир, имипрамин, метопролол, пароксетин, пропафенон, ритонавир, сертралин, тимолол, тиоридазин, трамадол, тиклопидин, хинидин и др. Перечень конкурирующих медикаментов, которые, как домперидон и мосаприд, метаболизируются при участии изофермента СҮРЗА4, также весьма внушителен: к ним относятся амиодарон, алпозалам, астемизол, буспирон, верапамил, даназол, дилтиазем,



В.И. Вдовиченко

этопозид, ингибиторы протеаз ВИЧ, итраконазол, нифедипин, омепразол, пимозид, ритонавир, симвастатин, такролимус, терфенадин, хинидин и др.

Кроме того, в реальной клинической практике итоприда гидрохлорид (Итомед) становится все более востребованным ввиду особенностей своего влияния на моторику различных отделов ЖКТ, которые выгодно отличают его от других прокинетиков (в частности, от метоклопрамида и домперидона). Так, Итомед оказывает более выраженное влияние на такие показатели, как давление нижнего пищеводного сфинктера, перистальтика пищевода, эвакуация из желудка твердой и жидкой пищи, сократимость антрального отдела желудка, опорожнение желчного пузыря, увеличение тонкокишечного транзита после еды и натощак, а также толстокишечный транзит.

Подготовила Елена Терещенко







Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Мовипреп®. Действующее вещество: саше А: макрогол 3350 — 100 г, натрия сульфат безводный — 7,5 г, натрия хлорид — 2,691 г, калия хлорид — 1,015 г, саше В: аскорбиновая кислота — 4,7 г, натрия аскорбат — 5,9 г. Лекарственная форма. Порошок для орального раствора. Фармакотерапевтическая группа. Осмотические слабительные средства. Макрогол, комбинации. Код АТС АОбА D65. Показания. Для очищения кишечника перед клиническими процедурами, требующими его очистки, например, перед эндоскопическими или рентгенологическими исследованиями кишечника. Противопоказания. Препарат не применяют при наличии или при подозрении на следующие состояния: гиперчувствительность к компонентам препарата, непроходимость или перфорация пищеварительного тракта, нарушение опорожнения желудка (например, парез желудка), илеус, фенилкетонурия, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, токсический мегаколон. Противопоказано применять пациентам в бессознательном состоянии. Фармакологические свойства. Пероральное применение растворов электролитов на основе макрогола вызывает умеренную диарею и приводит к быстрому опорожнению толстого кишечника. Макрогол 3350, сульфат натрия и аскорбиновая кислота в высоких дозах действуют осмотически на кишечник, вызывая слабительный эффект. Макрогол 3350 способствует увеличению объема каловых масс, что влияет на подвижность толстой кишки при помощи нервно-мышечных проводящих путей. Вследствие этого достигается ускоренное прохождение размягченных испражнений по толстой кишке. Электролиты, содержащиеся в препарате, и дополнительное употребление прозрачной жидкости предотвращают нарушение водно-электролитного баланса, снижая риск обезвоживания организма. Побочные реакции. Диарея, тошнота, рвота, боль в животе, вздугие живота, боль в эпигастральной области, анальное раздражение, нарушение сна, головокружение, головная боль, диспетсия, дисфагия, недомогание, озной, жажда, чувство голоса высфагия предотврания. Поряводитель: НОРЖИН Лимитед, Великобритания, Нью Роуд,

👸 * Перед клиническими процедурами, например, эндоскопическим или рентгенологическим исследованием кишечника.

** ПЭГ — полиэтиленгликоль (макрогол), АКо — А-комплекс (аскорбиновая кислота + аскорбат натрия).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовипреп®. 2. Ell C. et al. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG+ electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy //The American journal of gastroenterology. — 2008. — Vol. 103(4). — P. 883—893.

NORGINE



Подготовка кишечника к колоноскопии малообъемным раствором полиэтиленгликоля с аскорбиновой кислотой (Мовипреп®)

Колоноскопия остается золотым стандартом визуализации толстой кишки и основным методом скрининга колоректального рака. Эффективность и безопасность этой процедуры зависят от качества подготовки кишечника. При неадекватном очищении последнего можно пропустить даже крупные новообразования; кроме того, возрастает риск перфорации. Идеальная подготовка должна обеспечивать полное очищение кишки от фекалий без изменения макро- и микроскопического вида слизистой оболочки, не вызывать существенных сдвигов водно-электролитного баланса, не требовать значительных временных затрат и быть комфортной для пациента.

Препараты на основе химически инертного полимера макрогола (полиэтиленгликол; ПЭГ) — изоосмотического раствора, который, проходя через кишечник, не всасывается и не стимулирует секрецию, зарекомендовали себя как препараты с высоким профилем безопасности, в том числе у пациентов с электролитными нарушениями, тяжелой печеночной дисфункцией, застойной сердечной недостаточностью, острой и хронической почечной недостаточностью. Еще одним важнейшим преимуществом макрогола является то, что он не изменяет гистологическую картину слизистой оболочки и может применяться у пациентов с предполагаемым воспалительным заболеванием кишечника.

Препараты макрогола обычно назначают в форме раствора объемом 4 л для получения адекватного очистительного эффекта. Тем не менее такой большой объем жидкости ухудшает переносимость подготовки и снижает комплайенс пациентов. Для устранения этого недостатка в качестве эффективной альтернативы был разработан препарат Мовипреп®, также применяемый в форме раствора (2 л), который наряду с макроголом содержит аскорбиновую кислоту (АК), сульфат натрия и электролиты. В ряде исследований было продемонстрировано, что по сравнению с традиционными препаратами ПЭГ Мовипреп® обеспечивает такое же или более высокое качество подготовки кишечника, а также лучшую переносимость. В число таких работ входит рандомизированное контролированное исследование, проведенное учеными из Италии (F. Valiante et al., 2012).

В исследование включали пациентов, у которых планировалась колоноскопия по ругинным показаниям. Участников рандомизировали в соотношении 1:1 для подготовки кишечника с использованием препарата Мовипреп® (группа 2 л $\Pi \Im \Gamma + AK$) или Изоколан (группа 4 л $\Pi \Im \Gamma$). В 1 л раствора Изоколан содержится 58,3 г макрогола 4000, 2,84 г сульфата натрия, 0,84 г бикарбоната

Таблица 1. **Шкала Арончика для оценки подготовки**

кишечника к колоноскопии		
Оценка	Описание	
1 – очень хорошая	Небольшой объем прозрачной жидкости или визуализируется >95% поверхности	
2 – хорошая	Большой объем прозрачной жидкости, покрывающей 5-25% поверхности, но при этом визуализируется >90% поверхности	
3 – удовлетвори- тельная	Незначительное количество полужидких фекалий, которое можно отсосать или смыть, при этом визуализируется >90% поверхности	
4 – плохая	Полужидкий кал, который невозможно отсосать или смыть, визуализируется <90% поверхности	
5 – неадекватная	Необходима повторная подготовка кишечника	

натрия, 0.73 г хлорида натрия и 0.37 г хлорида калия. В 1 л раствора препарата Мовипреп® содержится 100 г макрогола 3350, 7.5 г сульфата натрия, 2.7 г хлорида натрия, 1 г хлорида калия, 4.7 г АК и 5.9 г аскорбата натрия.

Врач-эндоскопист или медсестра предоставляли пациентам письменные инструкции по приготовлению и употреблению исследуемых растворов, а также диете (соблюдение диеты с низким содержанием пищевых волокон в течение 3 дней и жидкой диеты — 1 день). В группе 4 л ПЭГ пациенты принимали 2 л раствора между 15.00 и 17.00 и еще 2 л между 18.00 и 20.00 (по 250 мл каждые 15 мин). В группе 2 л ПЭГ + АК пациенты принимали 2 л раствора между 17.00 и 20.00 (по 250 мл каждые 15 мин) и 500 мл прозрачной жидкости на каждый литр раствора препарата.

Очищение кишечника считали адекватным при оценке 1-3 по шкале Арончика и неадекватным — при оценке 4-5 (табл. 1).

Пациенты знали о том, какой препарат используют, однако были проинструктированы не сообщать эту информацию эндоскописту. Перед процедурой врач, не имевший отношения к эндоскопии, опрашивал пациентов на предмет приверженности схеме подготовки кишечника и ее переносимости. Комплайенс определяли как прием \geq 75% назначенного объема жидкости. Переносимость оценивали по 5-балльной шкале Ликерта (1 — очень высокая, 2-3 — высокая, 4-5 — низкая).

Колоноскопию планировали между 8.30 и 14.00 дня, следующего после подготовки. Исследование проводили опытные эндоскописты (>5000 процедур) с использованием видеоколоноскопа EVIS EXERA II CF-Q154I (Olympus). После процедуры эндоскописты оценивали качество очищения толстой кишки.

Рандомизацию прошли 339 пациентов (ITT-популяция; intention-to-treat). Семь пациентов отказались проходить колоноскопию; в итоге PP-популяцию (per protocol) составили 332 пациента — по 166 в каждой группе.

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. Средний возраст пациентов в группах 2 л ПЭГ + АК и 4 л ПЭГ составил 63 и 65 лет соответственно. Примерно треть пациентов подвергались колоноскопии с целью скрининга колоректального

Таблица 3. Переносимость препаратов по оценке пациентов

	_	n (9			
	Переносимость	2 л ПЭГ + АК	4 л ПЭГ	р	
	Очень хорошая	66 (40)	38 (23)	0,01	
	Хорошая	72 (43)	88 (53)	0,2	
	Плохая	28 (17)	40 (24)	0,05	

Таблица 2. Качество подготовки различных сегментов кишечника при использовании исследуемых препаратов

Оценка по шкале Арончика	Прямая кишка (%)			Сигмовидная кишка (%)			Нисходящий отдел толстой кишки (%)			Правый отдел толстой кишки (%)			Вся толстая кишка		
	2 л ПЭГ + АК	4 л ПЭГ	р	2 л ПЭГ + АК	4 л ПЭГ	р	2 л ПЭГ + АК	4 л ПЭГ	р	2 л ПЭГ + АК	4 л ПЭГ	р	2 л ПЭГ + АК	4 л ПЭГ	р
1	50	26,6	0,01	51,5	54,9	0,5	56,1	57,7	0,9	39,4	45	0,3	38,3	29,4	0,1
2	40,9	40,4	0,9	40,9	32,1	0,6	37,9	30,6	0,01	48,5	41,6	0,3	39,4	33,2	0,3
3	3	27,2	0,01	1,5	8,6	0,01	3	8,0	0,08	7,6	8,1	1	8,5	14,4	0,1
4	4,1	3,6	0,9	4,9	2,6	0,3	3	2,3	0,9	4	4,5	0,9	9,2	18,7	0,02
5	2	1,2	0,9	2,3	0,8	0,9	-	1,4	1	0,5	0,8	0,9	4,6	4,3	1

рака; в остальных случаях процедура проводилась впервые по различным показаниям (кровотечение, изменение частоты дефекации, анемия или боль в животе).

Подготовка кишечника была адекватной у 143 (ITT 84,6%; PP 86,2%; p=0,04) пациентов группы 2 л ПЭГ + АК и 128 (ITT 75,3%; PP 77%) пациентов группы 4 л ПЭГ. В таблице 2 представлено распределение оценок по шкале Арончика в разных сегментах толстой кишки.

Комплайенс (прием ≥75% объема раствора) составил 100% в группе 2 л ПЭГ + АК и 98% в группе 4 л ПЭГ (p=0.7).

Побочные реакции наблюдались у 17% пациентов группы 2 л ПЭГ + АК и у 20% пациентов группы 4 л ПЭГ (p=0,4). В группе 2 л ПЭГ + АК реже регистрировались тошнота, рвота и боль в животе; тем не менее разница между группами была статистически незначимой.

По оценке пациентов, подготовка кишечника с помощью $2 \pi \Pi \Im \Gamma + AK$ переносилась значительно лучше по сравнению с таковой $4 \pi \Pi \Im \Gamma$ (хорошая или очень хорошая переносимость -83 и 76% соответственно; p=0.02; табл. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что малообъемное очищение кишечника (2 л ПЭГ + АСК) было более эффективным (в ІТТ-анализе) и лучше переносилось по сравнению со схемой, по которой обычно применяются препараты на основе ПЭГ

По комплайенсу группы статистически не различались, что может быть обусловлено необходимостью дополнительного приема 1 л прозрачной жидкости в группе 2 л $\Pi \Im \Gamma + AK$. Соответственно, более высокое качество очищения кишечника при использовании препарата Мовипреп® по крайней мере частично может объясняться слабительным действием AK. Это согласуется с результатами исследования L.B. Cohen и соавт. (2010), в котором продемонстрировано преимущество введения 2 л $\Pi \Im \Gamma + AK$ по сравнению с таковым 2 л $\Pi \Im \Gamma$ без AK.

Как и в других исследованиях, схема очищения кишечника с использованием 2 л ПЭГ + АК была безопасной, серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Следует подчеркнуть, что препараты на основе ПЭГ в целом безопаснее препаратов, содержащих фосфат натрия. Схемы очищения кишечника с применением фосфата натрия ассоциируются с повышенной частотой электролитных нарушений и нейротоксичности.

Лучшая переносимость 2 л ПЭГ + АК может объясняться меньшим суммарным объемом назначенной жидкости (2 + 1 л против 4 л; очевидно, что дополнительный литр прозрачной жидкости выпить легче, чем литр раствора ПЭГ) и приятным вкусом аскорбиновой кислоты. По мнению авторов, переносимость подготовки кишечника малообъемным раствором ПЭГ можно улучшить еще больше, если использовать разделенную схему приема: первый литр разведенного препарата принимать вечером, а второй — утром в день проведения колоноскопии. Кроме того, в исследовании R. Магто и соавт. (2010) применение 2 л ПЭГ + АК по такой схеме было значительно эффективнее, чем прием 4 л ПЭГ без АК накануне процедуры.

В заключение необходимо отметить, что улучшение переносимости очищения кишечника не оказывает непосредственного влияния на безопасность и эффективность колоноскопии (т.е. частоту выявления неоплазии), однако оно может иметь критическое значения для долгосрочной приверженности пациентов к скринингу колоректального рака: по данным многочисленных исследований, многие больные отказываются от колоноскопии прежде всего из-за необходимости подготовки кишечника.

По материалам статьи: Valiante F. et al. A randomized controlled trial evaluating a new 2-L PEG solution plus ascorbic acid vs 4-L PEG for bowel cleansing prior to colonoscopy. Dig Liver Dis. 2012 Mar; 44(3): 224-7.

Подготовил Алексей Терещенко

При содействии ООО «Такеда Украина» UA/XMP/0617/0044



Дж. Э. Роджерс, Онкологический центр Андерсона, Университет Техаса, г. Хьюстон, США

Персонализированная терапия метастатического колоректального рака: роль панитумумаба

Панитумумаб — таргетный противоопухолевый препарат, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG2 против лигандсвязывающего домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В ведении метастатического колоректального рака (мКРР) таргетная терапия, включая панитумумаб, самостоятельно и в комбинации с традиционными химиопрепаратами применяется уже более 10 лет. Препараты, специфически воздействующие на EGFR и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), одобрены для ведения мКРР Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

1990-е

Иринотекан

1970-1980-e

2006

Исследование III фазы

Одобрение

при рефрактерном мКРР

панитумумаба в США

(FDA)

Колоректальный рак (КРР) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, составляя около 10% всех новых случаев карцином. Значительная часть пациентов с КРР являются кандидатами для назначения таргетной терапии. Так, у 20-25% пациентов на момент установления диагноза уже присутствуют метастазы, у 20-35% больных происходит рецидив после потенциально излечивающей терапии КРР ранних стадий.

При применении 5-фторурацила в комбинации с лейковорином – первого режима химиотерапии, одобренного для лечения мКРР, - медиана общей выживаемости (ОВ) составляла 10-12 мес. В настоящее время этот показатель может достигать 30 мес и более. Улучшение выживаемости связано с несколькими факторами, прежде всего с более частым применением резекции метастатических очагов и других методов локальной терапии, а также с появлением новых препаратов для системной терапии, в том числе воздействующих на EGFR и VEGF. На сегодняшний день в США одобрены 11 антинеопластических препаратов для лечения мКРР: 5-фторурацил, иринотекан, капецитабин, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, зивафлиберцепт, регорафениб, рамуцирумаб и трифлуридин/типирацил (рис. 1).

1950-1960-е

5-фторурацил

Цетуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело класса IgG1 анти-EGFR, был одобрен FDA для применения при мКРР в 2004 г. Панитумумаб по этому показанию в США применяется с 2006 г.; в последующие 2 года он получил одобрение Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) и Министерства здравоохранения Канады. Оба препарата эффективны только в отношении опухолей, клетки которых имеют «дикий» (немутированный) тип онкогенов RAS.

Несмотря на значительное улучшение медианы OB, 5-летняя OB при мКРР составляет всего 13%, что требует разработки новых и оптимального использования существующих методов лечения. Онкологи должны правильно оценивать роль таргетной терапии в улучшении исходов мКРР с учетом потенциальных побочных реакций и экономической составляющей. В настоящей статье представлены рекомендации по надлежащему применению панитумумаба при мКРР.

Фармакокинетика и фармакодинамика

2006-2010

Панитумумаб

EGFR, также известный как HER1 и Erb-1, — трансмембранный рецептор тирозинкиназы, принадлежащий семейству рецепторов ErbB, — играет ключевую роль в пролиферации, выживании

2010 - настоящее

2016 -

настоящее

время

с панитумумабом для преодоления

резистентности

терапии панитумумабом

Исследования комбинаций

Исследования поддерживающей

и дифференциации клеток при многих типах рака вследствие дисрегуляции EGFR. Помимо собственно эпидермального фактора роста (EGF), в активации EGFR принимают участие и другие лиганды, в том числе трансформирующий фактор роста альфа, амфирегулин, бетацеллюлин, эпиген, эпирегулин и гепарин-связывающий EGF. Эти лиганды могут связываться с внеклеточным доменом рецептора и запускать нисходящие механизмы, ответственные за развитие и пролиферацию опухоли. Активация EGFR ведет к нескольким сигнальным путям, включая RAS/RAF/MEK/ERK, PI3CK/AKT/mTOR, семейство киназ Src, STAT и PLCγ-PKC, что способствует выживанию опухолевых клеток во время роста, ангиогенеза, инвазии и миграции.

Избыточная экспрессия EGFR наблюдается у 60-80% пациентов с KPP, что делает ингибирование EGFR рациональным терапевтическим подходом. Цетуксимаб и панитумумаб конкурентно связываются с тем же доменом EGFR, что и вышеуказанные лиганды. В результате достигается ингибирование лиганд-индуцированной активации тирозинкиназы с последующими интернализацией и деградацией EGFR, прекращением роста и апоптозом опухолевых клеток.

ЕGFR имеет четыре внеклеточных связующих домена. С лигандами связываются домены I и III; оба анти-EGFR-препарата связываются с доменом III. Тем не менее механизмы действия цетуксимаба и панитумумаба несколько различаются. Панитумумаб обладает более высокой связующей аффинностью, чем цетуксимаб. В то же время цетуксимаб дополнительно вызывает иммуноопосредованный ответ с антителозависимой клеточной токсичностью, что обусловлено химерной структурой моноклональных антител IgG1 (содержат человеческий и мышиный компоненты). Несмотря на эти различия, клинически цетуксимаб и панитумумаб одинаково рекомендуются в лечении мКРР.

Панитумумаб вводится внутривенно в дозе 6 мг/кг в виде 60-90-минутной инфузии (длительность последней зависит от рассчитанной дозы) каждые 2 нед и демонстрирует нелинейную фармакокинетику с периодом полувыведения 7,5 дней. Как уже отмечалось, панитумумаб связывается с EGFR с последующей интернализацией последнего. Благодаря полностью человеческой структуре препарат можно назначать без премедикации. Аналогично другим моноклональным антителам и эндогенным иммуноглобулинам панитумумаб элиминируется ретикулоэндотелиальной системой, поэтому функция печени и почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата. Описаны случаи успешного лечения панитумумабом пациентов с печеночной дисфункцией и больных на гемодиализе. Данных по использованию препарата в период беременности нет, однако с учетом механизма действия оно не рекомендуется. Панитумумаб также применялся по альтернативной схеме дозирования – 9 мг/кг каждые 3 нед. Тем не менее при мКРР стандартной остается доза 6 мг/кг каждые 2 нед, поскольку панитумумаб часто назначается в комбинации с традиционной химиотерапией, которая применяется также с 2-недельными интервалами.



2000-2005

Рис. 2. Хронология разработки панитумумаба при мКРР

2009

Установлена связь между

Изменение инструкции

экзоном 2 KRAS и ответом

на лечение

по применению препарата

в США

История применения и обновленные рекомендации при мКРР

Ранние исследования

На рисунке 2 проиллюстрирована хронология клинической разработки панитумумаба. В 2005 г. на конгрессе Американского общества клинической

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

ОГЛЯД

онкологии (ASCO) Weiner и соавт. представили данные по применению четырех дозировок панитумумаба у 96 пациентов с солидными опухолями, из которых 40% составляли больные КРР. Препарат использовался в дозах от 0,01 мг/кг 1 р/нед до 9 мг/кг каждые 3 нед. Частичный ответ наблюдался у 12,8% пациентов с КРР, у 23% больных была достигнута стабилизация процесса. Исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности (Malik et al., 2005) также дало многообещающие результаты. У пациентов с рефрактерным мКРР (n=148), разделенных на 4 подгруппы в зависимости от экспрессии EGFR, панитумумаб в монотерапии в дозе 2,5 мг/кг 1 р/нед обеспечил контроль заболевания в 46,5% случаев (10% – частичный ответ и 36,5% – стабилизация заболевания) при медиане ОВ 9,4 мес и времени до прогрессирования 2,5 мес.

Монотерапия при рефрактерном мКРР и одобрение FDA

Первичное одобрение панитумумаба FDA основывалось на результатах открытого рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, в котором панитумумаб 6 мг/кг каждые 2 нед в сочетании с лучшим поддерживающим лечением (ЛПЛ) сравнивался с только ЛПЛ у пациентов с EGFR-положительным мКРР (Van Cutsem et al., 2007). Ранее у пациентов наблюдалось прогрессирование на фоне всех стандартных химиопрепаратов, включая фторпиримидины, иринотекан и оксалиплатин. Всего за период 2004-2005 гг. было включено 463 пациента (231 – в группу панитумумаб + ЛПЛ и 232 – в группу ЛПЛ) с оценкой по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ЕСОС) ≤2. Через 8 нед выживаемость без прогрессирования (ВБП; первичная конечная точка) была значительно лучше в группе панитумумаба + ЛПЛ по сравнению с группой ЛПЛ (49 vs 30% соответственно; относительный риск – OP - 0.54; p=0.0001). Частичный ответ и стабилизация заболевания наблюдались, соответственно, у 10 и 27% пациентов группы панитумумаба + ЛПЛ по сравнению с 0 и 10% больных в группе ЛПЛ (p < 0.0001). По ОВ группы не различались (ОР 1,0; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,82-1,22; p=0,81), однако это объясняется тем, что большое количество пациентов группы ЛПЛ (176 из 232) были переведены на лечение панитумума бом. На основании результатов этого исследования FDA одобрило применение панитумумаба в монотерапии у пациентов с EGFR-положительным мКРР, рефрактерным к фторпиримидинам, оксалиплатину и иринотекану.

Экспрессия EGFR на мембранах опухолевых клеток: влияет ли она на исходы?

Вегlin и соавт. (2006) провели многоцентровое исследование II фазы, в котором панитумумаб в монотерапии назначался пациентам с оценкой ЕСОБ ≤2 и рефрактерным мКРР (прогрессирование на фоне терапии фторпиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом) с высокой мембранной экспрессией ЕСБР (≥10% по данным иммуногистохимии — ИГХ). Панитумумаб вводили в дозе 6 мг/кг каждые 2 нед. В исследование включили 91 пациента. Частичный ответ наблюдался у 8%, стабилизация заболевания — у 21%.

В 2007 г. на конгрессе ASCO Mitchell и соавт. (2007) представили результаты исследования, подтверждающие, что панитумумаб проявляет противоопухолевую активность независимо от мембранной экспрессии EGFR. У пациентов с низкой экспрессией EGFR (1-9% ИГХ) и отрицательным EGFR-статусом (<1% ИГХ) частичный ответ наблюдался в 7-9% случаев и стабилизация заболевания — в 30-33% случаев. Таким образом, экспрессия EGFR на мембранах опухолевых клеток не является предиктором ответа на панитумумаб при мКРР.

Монотерапия рефрактерного мКРР: роль мутаций экзона 2 KRAS

Атадо и соавт. (2008) повторно проанализировали данные, полученные ранее Van Cutsem и соавт. (2007) при изучении эффективности панитумумаба в монотерапии. В анализ, который проводился

с целью оценки роли мутаций экзона 2 KRAS, включили 207 пациентов группы панитумумаба + ЛПЛ и 219 больных группы ЛПЛ (всего 92% от общей выборки). Мутации экзона 2 KRAS были идентифицированы в целом у 43% пациентов, которые примерно поровну распределились по группам терапии. У пациентов с «диким» типом KRAS панитумумаб значительно повышал медиану ВБП (12,3 нед vs 7,3 нед в группе ЛПЛ; OP 0,45; 95% ДИ 0,34-0,59) в отличие от больных с мутациями экзона 2 KRAS (7,4 vs 7,3 нед; ОР 0,99; 95% ДИ 0,73-1,36). Ответ опухоли был получен у 17% пациентов с «диким» типом KRAS и у 0% больных с мутантным типом. После перевода пациентов группы ЛПЛ на терапию панитумумабом наблюдалась аналогичная зависимость от статуса KRAS: медиана ВБП составила 16,4 нед при «диком» и 7,9 нед — при мутантном типе KRAS; ОР 0,32; 95% ДИ 0,22-0,45). Таким образом, исследование Amado и соавт. позволило уточнить роль мутаций KRAS в анти-EGFR-терапии. В июле 2009 г. FDA одобрило внесение изменений в инструкцию по применению панитумумаба, отражающих роль мутаций экзона 2 KRAS как потенциальных биомаркеров эффективности препарата.

Панитумумаб vs цетуксимаб: монотерапия при рефрактерном мКРР

Впервые прямое сравнение двух моноклональных анти-EGFR-антител было проведено в исследовании ASPECT (A Study of Panitumumab Efficacy and Safety Compared to Cetuximab). В это открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы включали пациентов с оценкой ECOG <2 и мКРР, у которых заболевание прогрессировало на фоне схем на основе иринотекана, оксилиплатина и ингибитора тимидилатсинтетазы. Все больные имели опухоли без мутаций экзона 2 KRAS. Панитумумаб назначался по 6 мг/кг каждые 2 нед; цетуксимаб — по 250 мг/м 2 еженедельно после нагрузочной дозы 400 мг/м². Всего за период 2010-2012 гг. было включено 999 пациентов: 499 в группу панитумумаба и 500 - в группу цетуксимаба. Медиана ОВ (первичная конечная точка) составила 10,4 мес (95% ДИ 9,4-11,6) для панитумумаба и 10 мес (95% ДИ 9,3-11,0) для цетуксимаба (ОР 0,97; 95% ДИ 0,84-1,10), объективный ответ наблюдался у 22% (95% ДИ 18,4-26,0) и 19,8% (95% ДИ 16,3-23,6) пациентов соответственно (ОР 1,15; 95% ДИ 0,83-1,58). Эти результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух анти-EGFR-препаратов при рефрактерном мКРР.

Вторая линия лечения в комбинации с химиотерапией

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы Peers и соавт. (2010) сравнивали комбинацию панитумумаб + FOLFIRI (5-фторурацил, лейковорин, иринотекан) и применением только FOLFIRI у пациентов с мКРР (ECOG <2), у которых заболевание прогрессировало после 1-й линии терапии. Панитумумаб назначался по 6 мг/кг каждые 2 нед. За период 2006-2008 гг. было включено 1186 пациентов, в том числе 551 в группу комбинированной терапии с панитумумабом и 595 – в группу FOLFIRI. Мутационный статус KRAS был подтвержден у 91% пациентов, при этом в 55% случаев он был мутантным. В группе с «диким» типом KRAS добавление панитумумаба к FOLFIRI значительно увеличивало ВБП (медиана ВБП 5,9 vs 3,9 мес в группе только FOLFIRI; OP 0,73; 95% ДИ 0,59-0,90; p=0,004), а также ассоциировалось с тенденцией к улучшению OB (медиана OB 14,5 vs 12,5 мес; OP 0,85; 95% ДИ 0,70-1,04; p=0,12) и более высокой частотой ответа (35 vs 10%). У пациентов с мутантным KRAS добавление панитумумаба к FOLFIRI не увеличивало ВБП (5,0 vs 4,9 мес; p=0,14), OВ (11,8 vs 11,1 мес) и частоту ответа (13 vs 14%). Таким образом, это исследование подтвердило значимость статуса KRAS и показало, что панитумумаб в комбинации с химиотерапией по схеме FOLFIRI может применяться во второй линии лечения у пациентов без мутаций в экзоне 2 KRAS.

Первая линия терапии в комбинации с химиотерапией

Несht и соавт. (2009) в рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы изучали роль двойной биологической терапии в комбинации с химиотерапией при мКРР. Пациенты получали бевацизумаб + FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин) ± панитумумаб или бевацизумаб + FOLFIRI ± панитумумаб в качестве первой линии терапии. После промежуточного анализа исследование было остановлено вследствие значительно худшей ВБП в группе двойной биологической терапии в комбинации со схемой FOLFOX. Неблагоприятный эффект сочетания бевацизумаба с анти-EGFR-терапией также наблюдался в исследовании CAIRO2 с цетуксимабом.

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы PRIME Douillard и соавт. (2010) изучали целесообразность добавления панитумумаба 6 мг/кг каждые 2 нед к схеме FOLFOX4. На момент включения пациенты имели оценку ECOG ≤2, определение экспрессии EGFR или статуса KRAS для участия не требовалось. Всего за период 2006-2008 гг. было включено 593 пациента в группу панитумумаба и 590 больных в контрольную группу. У 60% пациентов опухоли не имели мутации экзона 2 KRAS; у этих больных добавление панитумумаба к FOLFOX4 улучшало ВБП (9,6 мес; 95% ДИ 9,2-11,1) по сравнению с только FOLFOX4 (8 мес; 95% ДИ 7,5-11,1). У пациентов с «диким» типом KRAS, получавших панитумумаб, также наблюдалось увеличение ОВ на 4,2 мес, однако разница между группами не достигла статистической значимости (23,9 vs 19,7 мес; p=0,072). У больных с мутациями экзона 2 KRAS добавление панитумумаба к FOLFOX4, напротив, приводило к снижению ВБП до 7,3 мес (95% 6,3-8,0) по сравнению с назначением только FOLFOX4 (8,8 мес; 95% ДИ 7,7-9,4 мес), при этом отмечалась тенденция к худшей OB (15,5 vs 19,3 mec; p=0.068).

Обновленные данные исследования PRIME

Помимо KRAS, при KPP предиктивную ценность имеют мутации еще одного представителя семейства RAS — NRAS. Мутации экзона 2 KRAS являются негативным предиктивным маркером в отношении анти-EGFR-терапии и могут приводить к ухудшению исходов при назначении этих препаратов. Мутации экзона 2 присутствуют у 40% пациентов с KPP, при этом еще у 10-20% больных с «диким» типом экзона 2 KRAS (кодоны 12 и 13) обнаруживаются мутации экзона 3 KRAS (кодон 61), экзона 4 KRAS (кодоны 117 и 146), экзона 2 NRAS (кодоны 12 и 13), экзона 3 NRAS (кодон 61) или экзона 4 NRAS (кодоны 117 и 146).

Чтобы оценить значимость этих мутаций, Douillard и соавт. (2013) провели проспективно-ретроспективный анализ исследования PRIME. У 17% пациентов были обнаружены мутации RAS, не затрагивающие экзон 2 KRAS. Расширенное тестирование выявило более низкие показатели выживаемости в когорте больных с мутациями RAS при назначении панитумумаба (медиана ВБП 7,3 vs 8,7 мес, p=0.008; медиана OB 15,5 vs 18,7 мес, p=0.04). В то же время обновленный анализ когорты с «диким» типом RAS показал еще более выраженное увеличение выживаемо сти при добавлении панитумумаба к FOLFOX4 (ВБП 10.1 vs 7.9 mec, p=0.004; OB 26.0 vs 20.2 mec, p=0.04).Впоследствии аналогичные результаты расширенного тестирования RAS были получены при обновленном анализе данных исследования FIRE-3 с трастузумабом. В 2015 г. FDA одобрило соответствующие изменения в инструкции по применению панитумумаба и трастузумаба.

Экономический эффект расширенного тестирования RAS

На сегодняшний день онкология является одной из наиболее затратоемких отраслей медицины. По прогнозам, в ближайшие десятилетия затраты на лечение рака вырастут еще больше вследствие увеличения продолжительности жизни

Продолжение на стр. 38.

Дж. Э. Роджерс, Онкологический центр Андерсона, Университет Техаса, г. Хьюстон, США

Персонализированная терапия метастатического колоректального рака: роль панитумумаба

Продолжение. Начало на стр. 36.

и внедрения в клиническую практику инновационных препаратов с высокой стоимостью. Ожидается, что в США к 2020 г. затраты на лечение КРР удвоятся и будут составлять 5,19 млрд долларов в первой фазе лечения (в первые 12 мес после установления диагноза), 3,57 млрд долларов в поддерживающей фазе и 5,27 млрд долларов в последней фазе (последние 12 мес жизни). В значительной степени такие огромные расходы обусловлены высокой стоимостью 11 противоопухолевых препаратов, использующихся в лечении КРР. Высокая стоимость, возможное ухудшение исходов и потенциальная токсичность таргетной терапии требуют четкого определения ее роли и целевой группы пациентов. Убедительно продемонстрировано, что расширенное тестирование RAS позволяет более точно выбрать стратегию лечения мКРР. Недавно проведенный фармакоэкономический анализ показал, что расширенное тестирование RAS в США позволит ежегодно экономить 184 млн долларов. В пользу такого тестирования также свидетельствует то, что стоимость определения статуса RAS в лаборатории (например, KRAS – около 200 долларов) значительно ниже стоимости анти-EGFR-терапии с учетом ее потенциально большой продолжительности.

Локализация первичной опухоли и таргетная терапия

Метастатический КРР является в высокой степени гетерогенным заболеванием, на что указывает множество факторов, включая эпидемиологию,

клиническую картину, очень агрессивное течение в ряде случаев, возраст и мутационные характеристики, коррелирующие с прогнозом и ответом на лечение. В двух недавно проведенных ретроспективных исследованиях было установлено, что одним из таких факторов является локализация первичной опухоли. Тејраг и соавт. проанализировали данные пациентов с «диким» типом RAS – участников исследований CRYSTAL и FIRE-3, в которых использовался цетуксимаб в комбинации с FOLFIRI в первой линии терапии мКРР. Левосторонняя локализация первичной опухоли (селезеночный изгиб, нисходящий отдел ободочной кишки или прямая кишка) ассоциировалась с лучшими показателями ВБП и ОВ по сравнению с правосторонней локализацией (аппендикс, слепая кишка, восходящий и поперечный отделы ободочной кишки, печеночный изгиб).

В 2016 г. на ежегодном конгрессе ASCO Venook и соавт. представили ретроспективный анализ данных, полученных в исследовании CALGB/SWOG 80405. В этом клиническом испытании у пациентов с мКРР изучали эффективность добавления цетуксимаба к схемам FOLFOX или FOLFIRI в первой линии терапии. Локализацию опухоли в слепой кишке или в печеночном изгибе классифицировали как правостороннюю, от селезеночного изгиба до прямой кишки — как левостороннюю. У пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли ОВ была значительно выше по сравнению с больными, у которых первичная опухоль располагалась в правой части толстой кишки (34,2 vs 19,4; OP 1,56; 95% ДИ 1,32-1,84).

В группе цетуксимаба при левосторонней локализации ОВ составила 37,5 мес по сравнению с 16,4 мес при правосторонней локализации (ОР 1,97; 95% ДИ 1,56-2,48). В группе бевацизумаба (препарат сравнения, назначавшийся в комбинации с FOLFIRI в исследовании FIRE-3) ОВ при лево- и правосторонней локализации первичной опухоли составила 32,1 vs 24,5 мес соответственно (ОР 1,26; 95% ДИ 1,0-1,58). Учитывая такую значительную зависимость между локализацией первичной опухоли и результатами анти-EGFR-терапии, в национальных руководствах появилась рекомендация назначать такое лечение в первой линии только при левосторонней локализации и «диком» типе RAS.

Роль панитумумаба в лечении мКРР

В руководствах Национальной онкологической сети США (NCCN), ASCO и Европейского общества медицинских онкологов (ESMO)* расширенное тестирование мутационного статуса RAS является рекомендованным или обязательным для всех пациентов с мКРР с учетом того, что наличие мутаций RAS представляет собой негативный предиктивный маркер для анти-EGFR-терапии. В случаях, когда такая терапия показана, цетуксимаб и панитумумаб одинаково рекомендуются, т.е. не отдается предпочтение тому или иному препарату. В первой линии терапии панитумумаб и цетуксимаб могут назначаться в комбинации со схемами FOLFOX или FOLFIRI пациентам с «диким» типом RAS с учетом локализации первичной опухоли. Если в первой линии терапии анти-EGFR-препарат не назначался, во второй линии терапии цетуксимаб или панитумумаб могут использоваться в комбинации с FOLFIRI или иринотеканом. Если же анти-EGFR-препараты не применялись ни в первой, ни во второй линии терапии, они могут назначаться в третьей линии лечения в монотерапии или в комбинации с иринотеканом. Следует напомнить, что независимо от линии терапии цетуксимаб и панитумумаб показаны только пациентам с «диким» типом RAS.

Побочные эффекты

Побочные эффекты таргетных препаратов отличаются от таковых традиционных химиотерапевтических средств, что требует специфических подходов к профилактике и ведению проявлений токсичности. EGFR присутствуют в здоровых тканях гастроинтестинального тракта, кожного эпителия, волосяных фолликулах, что определяет профиль побочных эффектов анти-EGFR-препаратов. Методы профилактики и ведения токсичности ингибиторов EGFR представлены в таблице.

Токсичность со стороны кожи

Кожные проявления токсичности, включая сыпь, ксероз, фоточувствительность, паронихии и трещины, являются наиболее частыми побочными эффектами ингибиторов EGFR. Папулопустулезная сыпь, наблюдающаяся на фоне терапии у 50-95% пациентов, является самым ранним проявлением токсичности; обычно она появляется через 2 дня от начала лечения и достигает максимальной выраженности на второй неделе лечения. В отличие от акне при акнеформной сыпи, вызванной ингибиторами EGFR, комедоны часто отсутствуют. Первыми симптомами являются отек и покраснение, которые прогрессируют в папулы, узелки и пустулы на лице, шее, груди, спине, скальпе и проксимальных участках верхних конечностей. Эволюция кожных элементов обычно завершается формированием корочек через 4 нед. Сыпь часто сопровождается зудом, отеком и болью.

Таблица. Профилактика и ведение токсичности ингибиторов EGFR		
Токсичность	Профилактика/наблюдение	Ведение
Папулопустулезная сыпь	Мягкие мыло и лосьоны Не использовать мыло и лосьоны, содержащие спирт или отдушки Избегать трения кожи (бритья, сильного вытирания полотенцем) Избегать горячего душа Защита от солнца Мягкие, густые эмолиенты с интенсивным увлажняющим действием (на основе мочевины) Ограничить пребывание в суровых погодных условиях Профилактически: доксициклин или миноциклин	Топические антибиотики (клиндамицин, эритромицин) Антибиотики перорально (доксициклин, миноциклин Слабые кортикостероиды на область лица; кортикостероиды средней силы для тела Может потребоваться временная приостановка лечения или коррекция дозы
Сухость кожи	Мягкие мыло и лосьоны Не использовать мыло и лосьоны, содержащие спирт или отдушки Избегать горячего душа; не находиться в ванне или душе длительно Мыться теплой водой Мягкие, густые эмолиенты с интенсивным увлажняющим действием (содержащие мочевину, коллоидный экстракт овса, минеральное масло, оксид цинка) Ограничить пребывание в суровых погодных условиях Защита от солнца	Мягкие, густые эмолиенты с интенсивным увлажняющим действием Усилить профилактические стратегии Может потребоваться терапия топическими кортикостероидами
Трещины на коже	Мягкие, густые эмолиенты с интенсивным увлажняющим действием Не подвергать кожу воздействию ирритантов, при необходимости использовать защиту Избегать трения кожи	Оксид цинка, субсульфат железа, нитрат серебра, цианоакрилатный клей для ускорения заживления Антисептические ванночки для предотвращения инфекции
Зуд	Мягкие мыло и лосьоны Не использовать мыло и лосьоны, содержащие спирт или отдушки Мягкие, густые эмолиенты с интенсивным увлажняющим действием	Топические или пероральные противозудные средства Холодные компрессы Кортикостероиды (средней силы, сильные) Шампунь с кортикостероидом для скальпа (флуоцинонид 0,05%; пена с клобетазолом) Прегабалин/габапентин
Паронихия	Не носить тесную обувь, избегать манипуляций с кожей Хлопковые перчатки для защиты рук Регулярное нанесение эмолиентов Не подвергать кожу воздействию ирритантов	Антисептические ванночки Топические стероиды (слабые или средней силы) при воспалении без инфекции При суперинфекции – культуральное исследование с назначением антибактериальных или противогрибковых средств Может потребоваться временная приостановка лечения или коррекция дозы
Гипомагниемия	Контроль уровня магния исходно, на протяжении терапии и не менее 8 нед после завершения лечения Более тщательное наблюдение пациентов группы риска (пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, при длительном лечении)	Пероральные или внутривенные препараты магния

38 Тематичний номер • Травень 2017 р.

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

ОГЛЯД

EGFR присутствуют в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса, внешних слоях волосяного фолликула и сальных железах. При ингибировании EGFR в эпителии и волосяных фолликулах нарушается дифференциация кератиноцитов, что приводит к обструкции, воспалению и бактериальной суперинфекции. Кожные проявления токсичности на фоне терапии цетуксимабом или панитумумабом являются довольно обременительными для пациентов вследствие стойкого и зачастую волнообразного характера симптомов, что требует проактивного подхода к их профилактике и ведению. Проходит сыпь примерно через 8 нед после завершения анти-EGFR-терапии.

Исследование II фазы STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab) послужило основой для разработки превентивного подхода к контролю акнеформной сыпи. Задачей этого исследования с участием 95 пациентов было установить, можно ли уменьшить кожную токсичность ≥2 степени, если использовать превентивную стратегию вместо реактивной. Превентивный режим начинался за 1 нед до введения первой дозы панитумумаба и продолжался 6 нед. Он включал нанесение увлажняющего средства на кожу лица, кистей, стоп, шеи, спины и груди 1 раз в день утром, солнцезащитного средства на открытые участки тела, топических стероидов (1% крем гидрокортизона) и доксициклина перорально 100 мг 2 раза в день. В результате было показано убедительное преимущество превентивной стратегии: частота кожной токсичности ≥2 степени в этой группе составила 29% по сравнению с 62% в группе реактивной стратегии. После публикации исследования STEPP был предложен ряд других стратегий профилактики кожной токсичности (табл.).

Как уже отмечалось, мутации RAS являются предиктивным биомаркером неэффективности ингибиторов EGFR. Некоторые исследования с панитумумабом и цетуксимабом, указывают на то, что клиническим маркером ответа на эти препараты может быть тяжесть сыпи. В частности, в исследовании EVEREST оценивали эффективность повышения дозы у пациентов с легкой кожной реакцией или ее отсутствием после 3 нед терапии стандартной дозой. Несмотря на перспективность кожной токсичности как клинического маркера ответа на лечение, онкологам при обсуждении данного вопроса с пациентами следует проявлять осторожность, чтобы не вызвать излишнего пессимизма или оптимизма. Кроме того, в современных руководствах ответ на терапию ингибиторами EGFR рекомендуется оценивать по результатам визуализирующих исследований, не полагаясь не выраженность сыпи.

Влияние кожной токсичности на качество жизни

В недавнем обзоре R. Koukakis и соавт. (2016) проанализировали влияние кожной токсичности панитумумаба на качество жизни пациентов при использовании препарата в монотерапии при рефрактерном мКРР, в комбинации с FOLFIRI во второй линии и в комбинации с FOLFIRI в первой линии терапии. Качество жизни оценивали с помощью опросника EuroQoL-5 и шкалы OHR. EuroQoL-5 включает 5 доменов: подвижность, уход за собой, повседневную активность, боль/диском форт и тревогу/депрессию; итоговый балл может составлять от -0.594 до 1, при этом более высокая оценка означает лучшее качество жизни, связанное со здоровьем. ОНК представляет собой визуальную аналоговую шкалу от 0 до 100 (0 = наихудшее, 100 = наилучшее состояние здоровья, которое можно представить). В результате было продемонстрировано, что от момента начала лечения до его завершения статистически значимые различия между группами панитумумаба и контроля отсутствовали. Кожная токсичность независимо от степени тяжести одинаково влияла на качество жизни.

Thaler и соавт. (2012) оценивали связь между качеством жизни и кожной токсичностью в исследовании II фазы, в котором панитумумаб назначался в первой линии терапии в комбинации с FOLFIRI. Для оценки качества жизни

использовали опросники EuroQoL-5 и QLQ-30, охватывающие множество факторов (соматические, психические, эмоциональные и социальные; усталость, боль, тошнота/рвота, общее состояние здоровья, финансовая составляющая и др.). После 8 нед терапии качество жизни не отличалось от такового до лечения.

В исследовании STEPP качество жизни оценивали с помощью индекса DLQI через 2-7 и 13-14 нед от начала лечения. Этот индекс состоит из 10 вопросов со шкалой от 0 до 30, при этом более высокая оценка означает более выраженное ухудшение качества жизни. Вопросы касаются симптомов, эмоций, продуктивности на работе, социальной жизни и др. Результаты показали менее выраженное нарушение качества жизни при использовании превентивной стратегии по сравнению с реактивной (+1,3 vs +4,2 балла). Таким образом, панитумумаб оказывает минимальное влияние на качество жизни, и его можно уменьшить еще с помощью превентивной стратегии контроля кожной токсичности.

Паронихия

Воспаление околоногтевого валика (паронихия) пальцев рук и ног, чаще больших пальцев, обычно развивается через 2-6 мес после начала анти-EGFR-терапии. Ингибирование EGFR непосредственно подавляет кератиноциты в ногтевой матрице, что и приводит к этой побочной реакции. По сравнению с кожной токсичностью паронихия при лечении цетуксимабом или панитумумабом встречается значительно реже (примерно у 20% больных). Изменения ногтей поначалу могут быть легкими и бессимптомными, однако паронихия может вызывать симптомные, болезненные и тяжелые осложнения, включая бактериальную и грибковую суперинфекцию, пиогенную гранулему и вросший ноготь.

Ограниченная доказательная база не позволяет сформировать четких рекомендаций по профилактике и лечению паронихии. Превентивные стратегии основываются на мнении экспертов и включаконсультирование пациентов относительно значимости ношения комфортной обуви, гигиенических мероприятий, ношения перчаток для защиты рук и т.д. (табл.). Для снижения риска развития суперинфекции можно ежедневно использовать антисептические ванночки (например, 1 часть уксуса на 10 частей воды); при воспалении без инфекции рекомендуются топические кортикостероиды (слабые или средней силы). Инфекция Staphylococcus aureus, как правило, развивается остро, тогда как хронические суперинфекции чаще ассоциируются с Candida albicans. Также могут выявляться Pseudomonas и Enterococcus. В случае явной суперинфекции, например при выделении гноя, показано культуральное исследование с последующим назначением соответствующего антимикробного препарата. Из антибиотиков часто применяются топический мупироцин, антистафилококковый пенициллин, цефалоспорин первого поколения или доксициклин перорально. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, может потребоваться назначение клиндамицина и амоксициллина/клавуланата; при выявлении метицилинрезистентного S. aureus может использоваться триметоприм/сульфаметоксазол.

Гипомагниемия

Еще одним частым побочным эффектом при лечении ингибиторами EGFR является гипомагниемия, что объясняется участием EGFR в регуляции функции дистальных канальцев нефрона. В частности, EGFR влияют на работу TRPM6 – ионного канала подсемейства меластина, который обеспечивает активную реабсорбцию магния в дистальных канальцах. Ингибирование EGFR снижает функцию TRPM6, что приводит к повышенным потерям магния с мочой. В отличие от кожной токсичности, ассоциированной с анти-EGFR-терапией, гипомагниемия не имеет четкой хронологии и может развиваться в первые дни или спустя несколько месяцев после начала лечения. Снижение уровней магния в крови имеет прогрессирующий характер, усугубляясь по мере продолжения терапии.

Гипомагниемия обычно никак не проявляется, однако для профилактики тяжелых осложнений, таких как сердечные аритмии и нейрокогнитивные нарушения, рекомендуется мониторировать уровень магния во время анти-EGFR-терапии и по крайней мере на протяжении 8 нед после ее окончания. Особое внимание следует уделять пациентам с мышечной слабостью или спазмами, диареей, при большой продолжительности лечения (>6 мес), пожилым больным и пациентам с сопутствующей кардиальной патологией.

По сравнению с другими побочными эффектами рекомендации по ведению гипомагниемии разработаны в меньшей степени, основным подходом является терапия препаратами магния. К недостаткам пероральных препаратов магния относятся низкая абсорбция и высокая частота диареи. В свою очередь, внутривенная магнийзаместительная терапия ассоциируется с неудобством для пациентов и дополнительными затратами.

Побочные реакции, связанные с инфузией

Инфузионные реакции при лечении панитумумабом наблюдаются значительно реже (3%), чем при назначении цетуксимаба (15-21%), что обусловлено различиями их структурной основы (человеческая vs химерная). Панитумумаб вводится с одинаковой скоростью инфузии и без премедикации; при введении цетуксимаба за 30 мин необходима премедикация Н1-антагонистом (дифенгидрамином), и в первом цикле инфузия должна быть пролонгированной. Гиперчувствительность к цетуксимабу может быть обусловлена наличием у некоторых пациентов антител класса IgE к галактозо-α-I-3-галактозе — компоненту, который вводится в структуру препарата во время химеризации.

В целом побочные эффекты моноклональных антител против EGFR схожи с таковыми ингибиторов тирозинкиназ. До начала терапии с каждым пациентом следует обсудить стратегии профилактики и ведения акнеформной сыпи. В динамике лечения необходимы регулярные контрольные визиты, во время которых проводится определение уровня магния и физикальный осмотр, в том числе обследование ногтевого ложа на наличие паронихий.

Заключение

Включение биологических препаратов, в частности панитумумаба, в схемы лечения мКРР позволило кардинально улучшить ОВ, которая уже превысила 30 мес. Тем не менее 5-летняя выживаемость пациентов все еще остается на низком уровне, что создает потенциал для усовершенствования ведения этого заболевания. Перспективными направлениями являются дальнейшее изучение гетерогенности опухоли и механизмов ее резистентности к имеющимся препаратам. В настоящее время анализируется роль других, более редких мутаций RAS, а также мутаций BRAF, PIK3CA, утраты PTEN и амплификации HER2. При изучении паттернов резистентности часто используются комбинации таргетных препаратов, воздействующих на PI3K-mTOR, BRAF, MEK и EGFR. Кроме того, заслуживает уточнения предиктивная локализации первичной опухоли. Продолжаются исследования поддерживающей монотерапии ингибиторами EGFR, которая позволяет избежать побочных эффектов хронической традиционной химиотерапии - усталости, миелосупрессии и нейропатии. Эффективным подходом для улучшения переносимости анти-EGFR-терапии является проактивная стратегия профилактики и ведения кожных реакций, электролитных нарушений, острых и хронических паронихиальных инфекций.

Список литературы находится в редакции.

Rogers J.E. Patient considerations in metastatic colorectal cancer – role of panitumumab. Onco Targets Ther. 2017 Apr 7; 10: 2033-2044.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



Использование двойных доз ингибиторов протонной помпы в качестве кислотосупрессивной терапии: в каких случаях это целесообразно?

Лечение пациентов с кислотозависимыми заболеваниями традиционно стало одной из центральных тем, которые подробно обсуждались в рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины», состоявшейся 6-7 апреля этого года в г. Киеве.

Сегодня кислотосупрессивную и антихеликобактерную терапию невозможно представить без применения наиболее мощных антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако несмотря на то, что лекарственные средства этого класса уже достаточно давно применяются в клинической практике, правильный выбор оптимального для конкретного пациента ИПП, его дозы и режима приема по-прежнему остается одной из граней профессионального искусства врача-гастроэнтеролога. Практические аспекты кислотосупрессивной терапии высокими дозами ИПП, назначение которых все шире практикуется в современной гастроэнтерологии, подробно осветил в своем выступлении авторитетный украинский гастроэнтеролог, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор этого интересного доклада.



С.М. Ткач

Антисекреторная терапия широко назначается в клинике внутренней медицины, и в настоящее время основными показаниями для ее проведения являются диагностика и лечение целого ряда кислотозависимых заболеваний, включая лечение пептических язв и эрадикацию Helicobacter pylori (Hp).

Следует отметить, что антисекреторная терапия прошла достаточно длительный путь своего исторического развития, а первыми антисекреторными препаратами были антациды (в частности, еще в Древнем Риме в этом качестве использовали пудру из кораллов, а в средние века — экстракт белладонны). В XX веке в распоряжении врачей появились блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и альгинаты и, наконец, вершиной эволюции кислотосупрессоров стало создание ИПП — современных и эффективных средств, таких как омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол.

Хотя ИПП вошли в клиническую практику более 25 лет назад, они и на сегодняшний день являются одними из наиболее широко применяемых в клинике внутренней медицины антисекреторных средств. Эти препараты стабильно входят в топ-5 самых популярных в мире лекарственных средств — как по количеству потребителей, так и по объемам продаж.

Вместе с тем всем практикующим гастроэнтерологам, к сожалению, порой приходится сталкиваться с такой проблемой, как неадекватный ответ на терапию ИПП при их назначении в стандартных дозах (20 мг омепразола, 30 мг ланзопразола, 40 мг пантопразола, 20 мг рабепразола и 40 мг эзомепразола).

У 2/3 пациентов с симптомами рефлюкса после приема первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а примерно 50% больных симптомы продолжают беспокоить после 3 дней терапии стандартными дозами ИПП.

В связи с этим у практикующих гастроэнтерологов закономерно возникает ряд вопросов.

- С чем связан недостаточный антисекреторный эффект ИПП?
- Когда и как следует усиливать антисекреторную терапию?
- Каковы возможные последствия эскалации антисекреторной терапии?

Рассматривая причины неадекватного ответа на стандартные дозы ИПП, ученые все чаще говорят о наличии естественной резистентности к этим препаратам: существует группа пациентов, у которых отмечается недостаточный антисекреторный ответ на терапию ИПП в стандартных дозах. Со стороны

самого больного факторами, способствующими недостаточному ответу на терапию стандартными дозами ИПП, могут являться:

- неудовлетворительная приверженность к соблюдению назначенного режима лечения;
- неправильное время приема препарата по отношению к приему пищи;
- особенности CYP2D19-генотипа (ускоренный метаболизм ИПП у так называемых «быстрых» и «сверхбыстрых» метаболизаторов).

Кроме того, неэффективность стандартных доз ИПП может быть связана и с фармакологическими факторами, такими как необъяснимый дозозависимый феномен, совместный прием других лекарственных средств, а также необъяснимая индивидуальная резистентность к какому-либо ИПП.

В настоящее время установлено, что на эффективность ИПП радикально влияет генотип пациента, а именно полиморфизм гена изофермента СҮР2С19, который наряду с изоферментом СҮРЗА4 обеспечивает метаболизм ИПП в печени.

При нормальном генотипе («быстрые» метаболизаторы) мутации в обеих аллелях гена СҮР2С19 отсутствуют – у таких лиц метаболизм ИПП происходит быстро, а эффективность стандартных доз ИПП является субоптимальной. Следует отметить, что этот тип метаболизма ИПП характерен для большинства (около 90%) лиц европеоидной популяции. На момент появления на фармацевтическом рынке класса ИПП – в 1988 г. – о таких особенностях генотипа европеоидной популяции и их влиянии на метаболизм препарата еще не было известно (первые научные работы по этой теме появились лишь в 1994 г.), поэтому в качестве стандартной была установлена доза, например для омепразола, 20 мг. При наличии мутаций («промежуточные» «медленные» метаболизаторы) гидроксилаза СҮР2С19 становится функционально малоактивной или неактивной, и метаболизм ИПП осуществляется медленнее, а клинический эффект стандартных доз ИПП существенно выше (S.M. de Morais et al., 1994). Этот тип метаболизма ИПП имеет место лишь у 10% лиц европеоидной расы и примерно у 30% — азиатской.

Согласно результатам исследования СНАRISMA, фенотипы «сверхбыстрых» и «быстрых» метаболизаторов встречаются чаще (70%), чем фенотипы «промежуточных» и «медленных» (23,4%). Следует отметить, что данные, полученные нами в отношении частоты полиморфизма СҮР2С19 в Украине (С.М. Ткач, 2013), в целом сопоставимы: «быстрые» метаболизаторы составили 70% исследуемых лиц, «сверх-

быстрые» — 5%, «промежуточные» — 15%, «медленные» — 10%.

Таким образом, клиническим последствием полиморфизма гена СҮР2С19 в первую очередь является замедление наступления клинической эффективности стандартных доз ИПП.

Не менее важным клиническим последствием полиморфизма гена СҮР2С19 является изменение частоты эрадикации Нр при проведении стандартной тройной антихеликобактерной терапии: у «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов она высокая, у «быстрых» и «сверхбыстрых» — значительно ниже. Показано, что для достижения высокого уровня эрадикации Нр в случае использования тройной схемы антихеликобактерной терапии у «быстрых» и «сверхбыстрых» метаболизаторов доза ИПП должна в 2-4 раза превышать стандартную (Т. Furuta et al., 2007). У «быстрых» метаболизаторов эффективность тройной антихеликобактерной терапии варьирует от 72,7 до 86% (при использовании схемы на основе амоксициллина и кларитромицина с добавлением в качестве ИПП, соответственно, ланзопразола или омепразола), в то время как у «медленных» метаболизаторов она приближается к 100% (Y. Tamgawara et al., 1999).

В связи с этим в IV (2010) и V (2016) Маастрихтских консенсусах приводятся следующие рекомендации относительно стратегии улучшения результатов стандартной тройной антихеликобактерной терапии:

- применение высоких (двойных) доз ИПП (2 раза в день) характеризуется уровнем доказательности А и обеспечивает возможное дополнительное повышение эффективности антихеликобактерной терапии на 8%;
- продление курса терапии с 7 до 10-14 дней повышает эффективность лечения на 5% и также характеризуется уровнем доказательности A:
- применение некоторых про- и пребиотиков, демонстрирующих обнадеживающие результаты при назначении в качестве адъювантной терапии для уменьшения побочных эффектов.

Следует отметить, что в настоящее время омепразол по-прежнему рассматривается в качестве стандарта антисекреторной терапии ИПП. Кроме того, это лекарственное средство имеет выраженные преимущества при проведении эрадикации *Hp* (Gustavson et al., 1995). Установлено, что омепразол самостоятельно ингибирует CYP2C19 и CYP3A4, метаболизирующие основной антихеликобактерный антибиотик — кларитромицин.

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

КОНФЕРЕНЦІЯ

Совместное применение омепразола и кларитромицина повышает концентрацию омепразола в плазме крови и пролонгирует его действие. Это способствует усилению кислотоснижающего воздействия и приводит к более выраженному и продолжительному подъему интрагастрального рН. Благодаря этому факту антихеликобактерная эффективность кларитромицина повышается.

Следует отметить, что такой эффект не отмечается при применении других ИПП.

Причины неадекватного ответа на стандартные дозы ИПП могут быть также связаны с особенностями самой кислотозависимой патологии. Например, это может иметь место в следующих клинических ситуациях:

- тяжелый рефлюкс-эзофагит (степени С, D по Лос-Анджелесской классификации рефлюксэзофагита);
- сопутствующая большая диафрагмальная грыжа;
- ночной кислотный прорыв;
- внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ);
- сочетание ГЭРБ с функциональной диспепсией и постпрандиальным дистресс-синдромом;
- язвы желудка;
- патологическая гиперсекреция.

Кроме того, ненадлежащий ответ на терапию ИПП в стандартных дозах может быть обусловлен задержкой опорожнения желудка (часто встречается у больных сахарным диабетом и лиц, употребляющих наркотики), а также отмечается при ряде сопутствующих заболеваний и сочетании нескольких вышеуказанных причин. Очевидно, что в этих ситуациях целесообразно применение более высоких, чем стандартные, доз ИПП.

Возможными вариантами увеличения доз при антисекреторной терапии могут быть повышение доз ИПП (двойные, четверные, еще более высокие дозы) либо комбинация ИПП с другими антисекреторными средствами (блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, антацидами, альгинатами). Таким образом, первым клиническим решением может быть назначение ИПП 2 раза в сутки или прием двойной суточной дозы за один раз.

При этом показано, что у пациентов с ГЭРБ однократный вечерний прием ИПП имеет преимущества перед однократным утренним приемом.

Таким образом, одним из реальных путей решения проблемы недостаточного терапевтического ответа на лечение ИПП у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями является применение повышенных доз этих препаратов (двойных, тройных и даже четверных).

Поэтому в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появились ИПП, содержащие в одной капсуле двойные дозы действующего вещества. К таким лекарственным средствам, в частности, относится недавно выведенный на украинский фармацевтический рынок препарат Омез® 40 мг производства известной фармацевтической компании Dr. Reddy's Laboratories. Следует отметить, что в свое время именно Омез[®] стал первым ИПП, официально зарегистрированным в Украине. За долгие годы клинического применения этот высококачественный генерический препарат омепразола завоевал заслуженное доверие как врачей, так и пациентов в Украине и во многих странах мира, включая страны с жесткими регуляторными требованиями к системе качества, например Соединенные Штаты Америки.

Терапевтическую эквивалентность всех дозировок омепразола производства Dr. Reddy's Laboratories (10 мг, 20 мг, 40 мг) подтверждает такой авторитетный источник, как издание Orange Book – список одобренных лекарственных средств с оценкой терапевтической эквивалентности, выпускаемый Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Омез® (омепразол производства Dr. Reddy's Laboratories) — один из немногих генерических препаратов омепразола, который имеет доказанную терапевтическую эквивалентность, подтверждающую эффективность и безопасность, равную таковым у оригинального препарата.

Таким образом, большинство пациентов, особенно являющихся «быстрыми» метаболизаторами, недостаточно эффективно отвечают на стандартные дозы ИПП. Это требует стратегии повышения стандартных доз. Показания к назначению высоких доз ИПП: тяжелый рефлюкс-эзофагит, доброкачественная язва желудка, необходимость эрадикации Нр. В этих случаях применение двойных, тройных (или более высоких) доз ИПП – основная стратегия лечения.

Подготовила Светлана Зайцева





ДАЙДЖЕСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Глобальная распространенность хеликобактерной инфекции: данные нового систематического обзора

Эпидемиология инфекции, обусловленной Helicobacter pylori (H. pylori), в мире существенно меняется по мере улучшения санитарных условий жизни людей и усовершенствования методов эрадикации данного возбудителя. Группа ученых из Гонконга, США, Канады, Германии и Сингапура выполнили систематический обзор и метаанализ данных исследований по оценке глобальной распространенности хеликобактерной инфекции. Поиск информации проводился в базах данных MEDLINE и EMBASE. В целом было выявлено 263 полнотекстовых статьи, опубликованных в период с 1 января 1970 г. по 1 января 2016 г.; из них в окончательный анализ включены 182 работы, содержащие данные о распространенности хеликобактерной инфекции в 62 странах. Результаты продемонстрировали, что наиболее высокая распространенность хеликобактерной инфекции имеет место в странах Африки (70,1%; 95% доверительный интервал – ДИ – 62,6-//,/), тогда как самая низкая – на островах Океании (24,4%; 95% ДИ 18,5-30,4). В отдельных странах распространенность инфекции H. pylori варьировала от 18,9% в Швейцарии (95% ДИ 13,1-24,7) до 87,7% в Нигерии (95% ДИ 83,1-92,2). На основании региональных оценок распространенности авторы систематического обзора подсчитали, что в 2015 г. в мире *H. pylori* было инфицировано примерно 4,4 млрд человек – то есть, больше половины всей мировой популяции.

Hooi J.K.Y. et al., Gastroenterology. 2017 Apr 26 [Epub ahead of print]

Безопасность безрецептурных ингибиторов протонной помпы при их надлежащем использовании: позиция международных экспертов

Доступность безрецептурных ингибиторов протонной помпы (ИПП), предназначенных для краткосрочного (2 недели) применения при частой изжоге (≥2 дней в неделю), значительно возросла, что обусловливает необходимость разработки соответствующих рекомендаций,

основанных на данных доказательной медицины. В апреле нынешнего года в авторитетном журнале Drugs опубликованы консенсусные положения в отношении рисков и преимуществ безрецептурных ИПП, подготовленные рабочей группой из 9 международных экспертов в области ведения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с использованием дельфийского метода обработки данных. Для выявления релевантных данных проводился литературный поиск. Для оценки качества доказательств и силы рекомендаций использовалась система GRADE (Рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций). В итоге экспертный консенсус был достигнут по 18 положениям. В частности, рабочая группа экспертов установила, что использование безрецептурных ИПП в соответствии с инструкциями по медицинскому применению характеризуется очень низкой вероятностью маскирования симптомов рака пищевода/желудка. Не ожидается, что безрецептурные ИПП будут существенно воздействовать на абсорбцию микронутриентов, минеральную плотность костной ткани, риск развития внебольничной пневмонии, инфекции, вызванной Clostridium difficile, или обусловливать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем использование безрецептурных ИПП может быть ассоциировано с незначительным повышением риска инфекционной диареи, некоторых идиосинкразических реакций и спонтанного бактериального перитонита, связанного с циррозом печени. Таким образом, доступные в настоящее время доказательства свидетельствуют о том, что прием безрецептурных ИПП в соответствии с рекомендациями инструкции по медицинскому применению не ассоциирован с существенными рисками для здоровья. Для того чтобы минимизировать потенциальные риски, специалисты здравоохранения и сами пациенты должны активно участвовать в процессе принятия решений в отношении купирования симптомов, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом, в рамках реализации концепции ответственного самолечения.

Johnson D.A. et al., Drugs. 2017 Apr; 77(5): 547-561

Роль пробистиков в антихеликобактерной терапии: данные систематического обзора и метаанализа

В настоящее время применение пробиотиков при проведении антихеликобактерной терапии рассматривается как один из возможных путей повышения частоты достижения эрадикации H. pylori, однако вопрос об их сравнительной эффективности остается открытым. Ученые из Китая недавно выполнили масштабный метаанализ 140 клинических исследований с участием в целом 20212 пациентов, в ходе которого сравнили эффективность более чем 10 пробиотиков, назначаемых в дополнение к антихеликобактерной терапии. Как продемонстрировали его результаты, частота достижения эрадикации H. pylori и частота возникновения нежелательных явлений в группе пробиотиков составляли 84,1 и 14,4% соответственно, в то время как в контрольной группе – 70,5 и 30,1% соответственно. В целом дополнительное назначение пробиотиков оказалось результативным в повышении эффективности эрадикации *H. pylori* и снижении частоты нежелательных явлений, несмотря на то что некоторые их подтипы оказались неэффективными. При назначении троиной схемы эрадикации значимых различий между эффективными пробиотиками не выявлено. Примечательно, что комбинированные пробиотики не продемонстрировали лучшей эффективности либо переносимости в сравнении с пробиотическими монопрепаратами. При использовании тройной схемы антихеликобактерной терапии длительностью 7 и 14 дней незначительное преимущество имело назначение в качестве пробиотиков Lactobacillus acidopilus, в то время как пробиотики на основе Saccharomyces boulardii чаще применяли при проведении 10-дневной тройной терапии. Авторы метаанализа заключили, что использование большинства пробиотических стратегий эффективно в качестве дополнения к схемам антихеликобактерной терапии. При назначении тройной схемы эрадикации H. pylori ни один из оценивавшихся пробиотиков не продемонстрировал более высокой эффективности, чем другие.

Wang F. et al., Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 May 25 [Epub ahead of print]

Подготовила Елена Терещенко

Г.А. Соловьева, д. мед. н., кафедра внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Хронический гастрит, рак желудка. Как предотвратить эту последовательность?

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



Аспекты диагностики и лечения вышеназванной группы заболеваний постоянно совершенствуются с позиций доказательной медицины, находя свое отражение в серии согласительных совещаний. Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихт в 1996 году. С тех пор по традиции все совещания независимо от места проведения стали носить название Маастрихтских консенсусов. В дальнейшем были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005), Маастрихт IV (2010). И наконец, последний пересмотр -Маастрихт V — состоялся в 2015 году во Флоренции (Италия), где прошла очередная встреча 43 экспертов в области диагностики и лечения инфекции Нр из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки. Эти рекомендации имеют огромнейшее значение для охраны общественного здоровья, так как правильное назначение эрадикационной терапии останавливает неопластическое прогрессирование предраковых изменений в определенной подгруппе пациентов.

Еще в 2007 году, до Маастрихтского консенсуса IV, Американская коллегия гастроэнтерологов издала рекомендации по лечению инфекции Hp, в которых содержались следующие положения:

- резистентность к метронидазолу является относительной и преодолевается путем увеличения дозы и применения препаратов висмута;
- рекомендуется у всех пациентов выяснять факты применения макролидов в анамнезе;
- при предшествующем приеме макролидов предпочтение следует отдавать схемам с висмутом;
- частота нежелательных реакций при квадротерапии не превышает таковую при тройной терапии.

Последнее положение очень важно, так как свидетельствует об отсутствии более выраженных побочных эффектов при применении квадротерапии с препаратом висмута по сравнению с тройной терапией.

Этапы диагностики и лечения хронического гастрита как этапы канцерпревенции

Сегодня не вызывает сомнения ассоциация между Нр и РЖ. Еще в 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC-WHO), которое является структурным подразделением ВОЗ, признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка изза ее эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка. По мнению Л.И. Аруина (2004), в результате длительного хронического воспаления, характерного исключительно для Нр-ассоциированного гастрита, нарушается система клеточного обновления в желудке (прогрессируют изменения процессов апоптоза и пролиферации с преобладанием последней). Как следствие этого,

в слизистой оболочке желудка (СОЖ) появляются мишени для действия мутагенных и канцерогенных (внешнесредовых) факторов; эпителий желудка из-за атрофии замещается метапластичным, диспластичным и, наконец, неопластичным. Предложенный Р. Correa около 15 лет назад гипотетический каскад последовательности событий, приводящих в конечном итоге к развитию аденокарциномы желудка, в настоящее время является общепризнанным. Согласно ему в течение 30 лет у 50% инфицированных Нр разовьется атрофия СОЖ, у 40% – кишечная метаплазия, у 8% — дисплазия и у 1-2% — аденокарцинома желулка.

Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что у больных, инфицированных Нр, риск развития РЖ повышен в 3-6 раз. Риск развития РЖ повышается параллельно тяжести атрофического гастрита. В Маастрихтском консенсусе IV указано, что между РЖ и распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией имеется положительная ассоциация. Риск развития РЖ увеличивается у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом астрального отдела в 18 раз. Особенно высок риск развития РЖ при развитии атрофии как в антральном, так и в фундальном отделах желудка (панатрофия, мультифокальный атрофический гастрит), в этом случае он может увеличиваться в 90 раз. Наличие кишечной метаплазии увеличивает вероятность рака желудка в 10 раз. Тяжелый и распространенный атрофический гастрит, несомненно, является предиктором развития рака желудка. В настоящее время обнаружено, что наиболее распространенные и тяжелые случаи атрофического гастрита, выявленные по оценке пепсиногенового профиля, в сочетании с отсутствием антител к Нр (возможно, из-за их спонтанного исчезновения) были связаны с гораздо большей прогрессией дисплазии и рака. Значения относительного риска (ОР) для тяжелого атрофического *Нр*-негативного гастрита к менее выраженному Нр-позитивному гастриту: 8,2 (3,2-21,5) против 6 в исследовании H. Watabe и соавт., 131.98 (11,95-1457,36) против 2,77 в исследовании К. Yanaoka и соавт. и 61.85 (5.6-682.64) против 14,85 в работе H. Ohata и соавт. Y. Yamaji и соавт. также обнаружили повышенный уровень заболеваемости раком желудка для Нр-позитивных случаев с незначительно выраженной атрофией, который составил 0,37% случаев в год, и более высокий – до 0.53% случаев в год – при тяжелом *Нр*-негативном атрофическом гастрите.

Одним из актуальнейших вопросов в рамках канцерпревенции является возможность предотвращать и тормозить развитие пренеопластических изменений СОЖ (атрофия и кишечная метаплазия) путем эрадикации *Hp*. Эрадикация *Hp* предотвращает развитие пренеопластических изменений и является эффективным элементом канцерпревенции лишь в том случае, когда она назначается до их развития. В одном из положений

Маастрихтского консенсуса IV сказано, что атрофия может подвергаться регрессии, но только в теле желудка, в антральном отделе регрессия не наблюдается; кишечная метаплазия является необратимой. В Маастрихтском консенсусе V (2015) утверждается, что эрадикация Нр приводит к обратному развитию атрофии желудка в отсутствие кишечной метаплазии, а также останавливает неопластическое прогрессирование предраковых изменений в определенной подгруппе пациентов. В ряде метаанализов было показано, что атрофия желудка может быть в той или иной степени обратимой как в антральном отделе, так и в теле желудка. Кишечная метаплазия необратима, хотя ее прогрессирование приостанавливается в большой подгруппе пациентов (Маастрихт V). Распространенные предраковые изменения (атрофия, кишечная метаплазия) требуют контроля путем эндоскопического стадирования. При отборе пациентов для наблюдения должны учитываться гистологические классификационные критерии OLGA/OLGIM.

Эрадикация *Нр* является экономически эффективной стратегией профилактики рака желудка и должна рассматриваться во всех популяциях. Стратегия *screen-and-treat* рекомендуется для популяций с высоким риском развития рака желудка, а также в популяциях среднего и низкого риска. Эндоскопический скрининг рассматривается в популяциях с высоким риском развития рака желудка, особенно у пациентов с прогрессирующими пренеопластическими изменениями, такими как атрофия / кишечная метаплазия (Маастрихт V).

Как повысить эффективность эрадикационной терапии. Обзор двух исследований

Вопрос выбора схемы антихеликобактерной терапии всегда был особенно актуальным. В соответствии с Маастрихтскими консенсусами IV и V акцент при выборе схемы должен делаться на данных о резистентности штаммов Нр к кларитромицину в регионе, так как рост резистентности штаммов Hp к кларитромицину связывают со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии. Резистентность к кларитромицину снижает эффективность стандартной тройной терапии до 35-60%. Повышение резистентности Нр к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. В 2012 году на симпозиуме, посвященном 30-летию открытия Hp, профессор Francis Megraud докладывал о результатах исследования чувствительности Нр в большинстве стран Европы, которое проводилось в 2008-2009 гг. Общий уровень резистентности к кларитромицину составил 17%. Если рассмотреть подробнее данные по странам, то можно видеть разброс между минимальным уровнем резистентности, составившим примерно 5% в Нидерландах, и максимальным (36%) в Австрии. Таким образом, в большинстве стран северных регионов Европы резистентность довольно низкая, тогда как



Г.А. Соловьева

в странах Южной, Восточной и Центральной Европы она выше — 15%. По данным Маастрихтского консенсуса V, резистентность к кларитромицину достигла 30% в Италии и Японии, 40% — в Турции, 50% — в Китае, в Швеции и Тайване — около 15%.

Результаты исследований показывают, что при повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) кларитромицина в отношении Hp выше 0,5 мг/л и особенно >2-4 мг/л происходит резкое снижение частоты эрадикации. Подобная закономерность выявлена и для фторхинолонов. Показано, что при повышении МПК левофлоксацина к Hp с <1 мг/мл до >1 мг/мл происходит снижение частоты эрадикации с 84,1 до 50%, а при изменении МПК с <8 мг/мл до >8 мг/мл частота эрадикации снижается с 82,3 до 0%. Несколько иная ситуация складывается с устойчивостью Нр к метронидазолу. Несмотря на достаточно широкое распространение устойчивых штаммов в популяции, столь драматического влияния на частоту эрадикации, как в случае макролидов и фторхинолонов, резистентность Hp к метронидазолу не оказывает. Поэтому в регионах с низкой резистентностью Нр к кларитромицину, в соответствии с консенсусом Маастрихт IV, в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется либо стандартная тройная терапия, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах же с высокой резистентностью Нр к кларитромицину (15-20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Однако стоит отметить, что в ряде стран, например во Франции, препараты висмута недоступны, поэтому как альтернативу первой линии терапии стоит рассматривать последовательную эрадикационную терапию (первые 5 дней – ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней -ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) или безвисмутовую квадротерапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве терапии второй линии может использоваться квадротерапия на основе препаратов висмута (если она не использовалась как терапия первой линии) или как альтернатива тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов Нр к кларитромицину, то, согласно консенсусу Маастрихт IV, терапией второй линии при неэффективности квадротерапии первой линии также является тройная терапия с левофлоксацином. Однако экспертный совет рекомендует учитывать растущий уровень резистентности к левофлоксацину, который в ближайшем будущем может поставить под угрозу эффективность данной схемы. Рекомендуемый Маастрихтским консенсусом IV алгоритм применения схем эрадикационной терапии представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Алгоритм применения схем эрадикационной терапии, рекомендуемый Маастрихтским консенсусом IV

Таким образом, четверную эрадикационную терапию с препаратом висмута можно использовать как терапию первой линии в странах и с высокой резистентностью к кларитромицину, и с низкой. При этом четверная схема с препаратом висмута в странах с низкой резистентностью к кларитромицину является терапией первой

Кроме того, применение квалротерапии не только оказывает эрадикационный эффект, но и положительно влияет на течение постэрадикационного периода хронического гастрита и, что очень важно, является эффективной схемой канцерпревенции благодаря входящему в ее состав висмута субцитрату.

Реализация антибактериального эффекта препаратов висмута в отличие от антибиотиков происходит за счет местного антисептикоподобного действия. При контакте препаратов висмута с Нр происходит подавление синтеза аденозинтрифосфата, белков бактериальной клетки, нарушается бактериальная адгезия, синтез бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс. Исследования последних лет показали, что одним из механизмов повреждения Нр является модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке. Можно предположить, что именно за счет различий в реализации антибактериального действия по сравнению с антибиотиками, а также воздействия на несколько мишеней резистентность Нр к препаратам висмута не развивается.

Применение висмута субцитрата коллоидного актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также в качестве четвертого компонента в схемах стандартной тройной АХТ первой линии в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола. Недавнее исследование В. Ergul и соавт. (2013) показало существенное увеличение эффективности тройной схемы АХТ (до 90,7%) при включении висмута субцитрата. Висмута субцитрат коллоидный является важным компонентом клинических схем АХТ либо в составе традиционной квадротерапии либо в качестве дополнительного компонента тройной терапии первой альных инфекций, выделяют три категории

линии, что дает прирост эффективности эрадикации на 15-20%. В первую очередь, это обусловлено способностью висмута субцитрата преодолевать резистентность Нр к антибиотикам (особенно к кларитромицину). Интерес представляет также включение висмута субцитрата в схемы последовательной АХТ.

Исследования последних лет показали, что схемы терапии с висмута субцитратом обеспечивают высокий процент эрадикации Hp, выраженное уменьшение воспаления в СОЖ, а также, учитывая молекулярные механизмы действия висмута субцитрата коллоидного, обладают противоканцерогенным эффектом.

Маастрихтский консенсус V. Обзор рекомендаций

В 2016 году на 24-й Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе в Вене в докладах была проанализирована эффективность применения метронидазола в Испании, Франции, Италии, Словении, Германии, которая составила от 83% до 89% в зависимости от ИПП и от 75% до 96% – от очередности (первая, вторая или третья линия терапии). Кроме того, были объявлены результаты применения терапии ВОСА (висмут + эзомепразол + кларитромицин + амоксициллин), т.е. добавления висмута к стандартной тройной терапии, при применении которой был достигнут уровень эрадикации в Испании 96-97%, в России – 74-75%, в Украине –

Далее представлен обзор раздела «Лечение» последнего Маастрихтского консенсуса V. Выбор схемы лечения определяется растущей резистентностью Нр к кларитромицину. Тройная терапия с кларитромицином не должна назначаться, если резистентность к кларитромицину в регионе больше 15%. В новых рекомендациях более строго подошли к разделению регионов на таковые с высокой и низкой резистентностью к кларитромицину. Ранее использовали показатель 20%, а сейчас предложили опираться в выборе на 15%. Согласно рекомендациям Европейского мелицинского агентства по оценке мелипинских препаратов для лечения бактери-

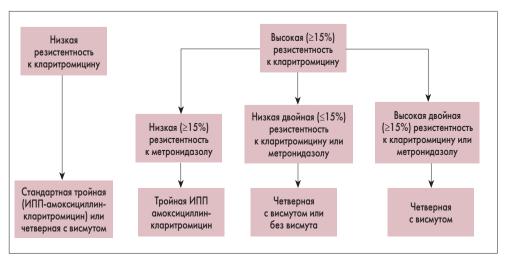


Рис. 2. Алгоритм терапии первой линии

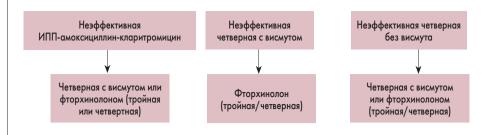


Рис. 3. Алгоритм терапии второй линии (эмпирической)

микроорганизмов в зависимости от их чувствительности к антибиотику: чувствительные (резистентность 0-10%), слабочувствительные (резистентность 10-50%), устойчивые (резистентность >50%). *Нр* попадает по чувствительности к кларитромицину во 2 категорию, исключая страны Северной Европы. Пороговым значением между высоким и низким уровнем резистентности к кларитромицину принято считать показатель в 15%. Кроме того, руководством к выбору схемы лечения должна служить индивидуальная чувствительность Нр к применяемым антибиотикам, которая зависит от употребления антибиотиков в прошлом ланным инливилуумом. Поэтому у пациента, который раньше получал одну из основных схем антибиотикотерапии, должна определяться резистентность Hp к антибиотикам, несмотря на низкий уровень резистентности в данной популяции. Схемы первой и второй линии, предлагаемые Маастрихтским консенсусом V, представлены на рисунках 2 и 3.

В качестве терапии первой линии предлагается стандартная тройная терапия или висмутовая квадротерапия в странах с низкой резистентностью к кларитромицину. В странах с высокой резистентностью к кларитромицину выбор схемы опрелеляется наличием резистентности к метронидазолу или двойной резистентности к метронидазолу и кларитромицину. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину предлагается назначать висмутсодержащую, безвисмутовую квадротерапию. Там, где высока двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу, схемой выбора является висмутсодержащая квадротерапия. Одновременная резистентность к кларитромицину и метронидазолу >15% снижает эффективность всех схем квадротерапии без препаратов висмута. Классическая квадротерапия с препаратом висмута показала высокую эффективность, несмотря на резистентность к метронидазолу в Европе. В отличие от кларитромицина, резистентность к метронидазолу может быть частично преодолена увеличением дозы, частотой и продолжительностью приема антибиотика. Так, последовательная терапия предлагает использовать метронидазол 5-7 дней, гибридная – 7 дней, сопутствующая – 10-14 дней. Однако последовательная терапия эффективнее 14-дневной трехкомпонентной схемы лишь в том случае, если уровень резистентности к метронидазолу меньше 40%. Также для преодоления резистентности рекоменлуется увеличивать пролоджительность лечения до 14 дней. В своем докладе на Европейской гастронеделе (2016) Malfertheiner привел способы преодоления резистентности Нр к антибиотикам:

- основанная на препаратах висмута квадротерапия;
- ИПП плюс три антибиотика;
- увеличение продолжительности лече-
- подбор терапии в зависимости от чувствительности Hp к антибиотикам;
- увеличение подавления кислотной продукции большими дозами ИПП.

Таким образом, большое внимание в Маастрихтском консенсусе V уделено квадротерапии на основе препаратов висмута. Если висмут в стране недоступен, в случае высокой двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу предлагается использовать левофлоксацин, рифабутин и двойную терапию с высокими дозами ИПП. Если недоступен тетрациклин, в регионах с высокой двойной

резистентностью можно использовать висмутсолержащую квалротерапию, включающую фуразолидон и метронидазол, амоксициллин и метронидазол или применить тройную терапию с висмутом (препарат висмута плюс амоксициллин, кларитромишин или левофлоксацин). Резистентность к кларитромицину снижает эффективность тройной и последовательной терапии, резистентность к метронидазолу - последовательной терапии, двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу снижает эффективность последовательной, гибридной и сопутствующей терапии. Таким образом, еще раз подчеркивается эффективность висмутсодержащей ква-

После неудачи терапии первой линии (стандартная тройная терапия и фторхинолонсодержащая тройная или квадротерапия / висмутсодержащая квадротерапия) в качестве терапии второй линии используется висмутсодержащая квадротерапия или фторхинолонсодержащая тройная или квадротерапия. В случаях высокой резистентности Нр к фторхинолонам терапией выбора может быть комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутином. Висмут имеет синергический эффект с антибиотиками и преодолевает резистентность Нр к кларитромицину и левофлоксацину. Квадротерапия ИПП, амоксициллин, левофлоксацин плюс висмут показывает обнадеживающие результаты.

В случае неудачи терапии второй линии рекомендовано исследование чувствительности Нр к антибиотикам с помощью культурального метода или молекулярного определения резистентности генотипа для подбора индивидуальной терапии. Безвисмутовая квадротерапия значительно влияет на формирование двойной резистентности. Висмутсодержащая квадротерапия влияет на антибиотикорезистентность наименьшим образом. Резистентность Нр к тетрациклину очень редка и не развивается, несмотря на неудачи в лечении. При этом и резистентность к метронидазолу, если он применяеется в составе висмутсодержащей квадротерапии, не уменьшает процент эрадикации.

После неудачи терапии первой линии (с кларитромицином) и второй линии (висмутсодержащей квадротерапии) рекомендовано использование фторхинолонсодержащего режима. В регионах с известной высокой резистентностью к фторхинолонам может использоваться рифабутинсодержащая терапия спасения или комбинация висмута с различными антибиотиками. В случае неэффективности стандартной тройной терапии первой линии и фторхинолонсодержашего режима второй линии рекоменлуется висмутсодержащая квадротерапия как режим третьей линии. При неудаче висмутсодержащей квадротерапии первой линии и фторхинолонсодержащей терапии второй линии рекомендована кларитромицинсодержащая тройная или квадротерапия. Другой опцией может быть комбинация висмута с различными антибиотиками.

В случае аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда в качестве терапии первой линии может быть назначена схема ИПП + кларитромицин + метронидазол в регионах с низкой резистентностью кларитромицину и квадротерапия в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину. Фторхинолонсодержащий режим может использоваться как терапия второй линии в этом случае.

Статья печатается в сокращении.





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: А таблетка містить антралю® у перерахуванні на суху речовину 200 мг. Фармакотерапевтична група: Гепатопротекторні препарати. Код АТС АО5В А. Показання для застосування: Антраль® показаний дорослим і дітям для лікування: гострих і хронічних гепатитів різного ґенезу (вірусних, алкогольних, медикаментозних, токсичних); жирової дистрофії та цирозів печінки; запальних захворювань жовчного міхура, селезінки, підшлункової залози; постхолецистектомічного синдрому (після видалення жовч Для профілактики захворювань печінки внаслідок негативної дії токсинів різної етіології: аліментарні токсини, лікарські засоби, хіміотерапія, Протипоказання: Індивідуальна підвишена 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 Антралью® ривалиств ликувания запажно в од карактеру на гижности корколикувания становине установания общественных постановить общественных постановиться общественны можливі слабкість, запаморочення, диспепт

- 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. Чернобай (2009). Сучасні підходи ло лікування НАЖХП. Сучасна гастроентерологія, 3 (47): 35-42

Реклама лікарського засобу. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на сег УКР/ПРОМО/09/2016/АНТ/ДМ/001 ня на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. МОЗ України ÜA/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



ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

М.В. Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Хронічний панкреатит: namozeнетична фармакотерапія

Хронічний панкреатит (ХП) — це прогресуюче хронічне запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що характеризується незворотними морфологічними змінами (фокальними некрозами в поєднанні з фіброзом) і призводить до зниження екзо- та ендокринної функції органа.

Хронічний панкреатит, як правило, характеризується фіброзною атрофією ПЗ, розширенням проток і кальцифікацією. Проте на ранніх стадіях захворювання результати звичайних діагностичних досліджень можуть бути нормальними, оскільки запальні зміни можна виявити лише за допомогою гістологічного дослідження. Захворювання зазвичай характеризується епізодами загострень і ремісії. Діагноз встановлюють, якщо запальний процес у ПЗ триває більше 6 міс [8].

Епідеміологія. На 1000 випадків госпіталізації ХП зустрічається у середньому у 3,1-4,9 випадках. Чоловіки хворіють удвічі частіше (6,7 і 3,2 на 100 тис. населення відповідно). У чоловіків переважно відмічається ХП, індукований алкоголем, у жінок – ідіопатичний або гіперліпідемічний ХП. Середній вік дебюту захворювання 46±13 років, ідіопатичний частіше починається у середньому в осіб віком 19,2 років [24]. Хронічний панкреатит є одним з основних факторів ризику розвитку раку ПЗ [25, 27]. Екзокринна недостатність ПЗ у пацієнтів із ХП асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [19].

Патогенез. В основі хронічного абдомінального болю і/або порушення ендокринної та екзокринної функції ПЗ лежить хронічне запалення.

Незалежно від причини в патогенезі велике значення має передчасна активація власних ферментів, що призводить до аутолізу ПЗ, а також відмічається панкреатичний фіброгенез. Ініціюючим фактором є перетворення трипсиногену на трипсин безпосередньо в протоках і в тканині ПЗ (у нормі це відбувається в дванадцятипалій кишці). Трипсин є надзвичайно агресивним фактором, що ушкоджує ПЗ, у результаті розвивається запальна реакція [8].

Зірчасті панкреатоцити відіграють важливу роль у нормальній репарації тканини та патологічній фіброзній реакції. При дії токсичного фактора (наприклад, етанолу) ці процеси відбуваються одночасно [17]. Унаслідок складної взаємодії факторів росту, цитокінів і хемокінів відмічається відкладення позаклітинного матриксу та проліферація фібробластів. Експресія та вивільнення трансформуючого фактора росту β (ТGF-β) стимулює ріст клітин мезенхімального походження і підсилює синтез білків позаклітинного матриксу, таких як колаген, фібронектин, протеоглікани.

Больовий синдром може пояснюватися закупоркою і підвищенням тиску у протоці ПЗ, ішемією і зниженням рН тканини ПЗ, пошкодженням панкреатичних нервів. Ішемічний ХП може зумовлюватися вдавленням черевного стовбура аорти збільшеними заочеревинними лімфатичними вузлами, кістами ПЗ або його атеросклеротичним ураженням; вдавленням живлячих судин збільшеною ПЗ при псевдотуморозному панкреатиті; тромбоемболією; діабетичною ангіопатією.

Останнім часом проводяться дослідження з виявлення ролі в патогенезі ХП стресу

ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР), недостатності аутофагії та гіперпродукції активних форм кисню (АФК) і/або недостатності антиоксидантної системи.

Відомо, що ацинарні клітини ПЗ мають дуже високий рівень синтезу білків, оскільки вони повинні виробляти і виділяти велику кількість травних ферментів. В ЕПР лінійні послідовності амінокислот набувають необхідну тривимірну структуру, після чого функціонально зрілі протеїни переміщуються у цитозоль. Унаслідок дії шкідливих факторів (наприклад, етанолу) у просвіті ЕПР накопичуються розгорнуті або неправильно згорнуті білки, що є загрозою клітині і призводить до стресу ЕПР [29], який, у свою чергу, може призводити до окисного стресу (ОС) та апоптозу (особливо за умови недостатності аутофагії). Шаперони (наприклад, білок теплового шоку) зв'язуються з розгорнутим білком і утримують його від занадто швидкого згортання, яке, швидше за все, виявиться неправильним. Якщо ж після декількох спроб білок усе одно згортається неправильно, то білок теплового шоку спрямовує його на знищення.

Крім протеасомної деградації неправильно згорнутих білків, велике значення при стресі ЕПР має аутофагія (найдавніша система захисту клітин). Порушення аутофагії є важливою патогенетичною ланкою багатьох захворювань, у тому числі панкреатиту [17]. Виявлено, що у ссавців в клітинах екзокринної частини ПЗ швидкість аутофагії є вищою, ніж у клітинах печінки, нирок, серця, ендокринної частини ПЗ, що підкреслює значення аутофагії в підтримці гомеостазу і функцій ацинарних клітин [15]. Виділяють два різних типи аутофагії мікро- і макроаутофагію. Перший дозволяє спрямувати в лізосому для знищення окремі білкові молекули. Це аутофагія, опосередкована шаперонами, які направлять білок, що необхідно знищити, до поверхні лізосоми. Другий тип аутофагії пов'язаний з утворенням мембранної структури (аутофагосоми) навколо тієї частини клітини, яку передбачається знищити.

Однією з гістологічних ознак панкреатиту є накопичення великих вакуолей

всередині ацинарних клітин, доведено, що це і є аутофагічні вакуолі. Ці вакуолі виявляють властивості аутофагосом і лізосом та містять недеградований або частково деградований клітинний матеріал [26]. У мишей із порушенням Atg5 (білок, пов'язаний з аутофагією) у ПЗ виникає ХП. Доведено, що етанол пошкоджує аутофагію в різних органах, зокрема у ПЗ. Отже, при панкреатиті активується аутофагія, але погіршення здатності завершити цей процес, можливо, і є тим фактором, що призводить до деградації трипсиногену катепсином В з активацією трипсину, із чим пов'язують ініціацію запалення у ПЗ [17].

Тому більшість авторів, зважаючи на результати останніх експериментальних і клінічних досліджень, схиляються до точки зору, що на клітинному рівні розвиток ХП пов'язаний із дефектами аутофагії та збільшенням продукції АФК [18, 27].

Доведено, що гіперпродукція АФК істотно зростає в ацинарних клітинах ПЗ під час метаболізму ксенобіотиків у печінці. Встановлено, що в разі надмірної експозиції ксенобіотиків (алкоголь, куріння, дим, токсини їжі) шляхом індукції зростає активність ферментів I фази метаболізму (ізоферментів цитохрому Р-450), однак це призводить до вичерпання можливостей кон'югації (II фаза метаболізму) унаслідок обмеження доступності глутатіону. Відповідно, виникає надмірне навантаження токсичними метаболітами, такими як АФК. Крім того, біоактивація низки сполук також може викликати збільшення їх токсичності. Такий дисбаланс пригнічує антиоксидантну здатність організму, що призводить до хронічної незахищеності від АФК, порушує функціонування ацинарних клітин ПЗ, оскільки АФК виступають також як вторинні месенджери, що контролюють клітинну сигналізацію [16]. Тому можна вважати, що ОС визначає гістологічні зміни (фіброз-некроз тощо) та інтенсивність клінічних симптомів (біль тощо) при ХП.

На рисунку 1 схематично подано патогенез ХП: сенситизуючим фактором



Рис. 1. Патогенез хронічного панкреатиту (як сенситизуючий фактор наведений етанол): XC – холестерин, KK – карбонові кислоти, L – лізосоми, ZG – зимогенні гранули [20]



М.В. Хайтович

 ϵ етанол, ключову роль відіграє ОС (гіперпродукція АФК і/або недостатність антиоксидантної системи).

Клініка і діагностика. Основним симптомом ХП є біль у животі. Переважно у пацієнта відмічаються періодичні напади сильного болю навколо пупка або у лівій верхній частині живота, іноді біль ірадіює і набуває оперізуючого характеру або локалізується посередині спини. Біль може відмічатися після прийому їжі або незалежно від нього, може тривати кілька годин. Також при ХП можливі діарея та втрата маси тіла.

Найбільш поширеним ускладненням XП є формування псевдокіст і механічна обструкція дванадцятипалої кишки та загальної жовчної протоки. Рідше зустрічається асцит або плевральний випіт, тромбоз селезінкової вени з портальною гіпертензією, а також формування псевдоаневризми селезінкової артерії. У випадку дуже тяжкого загострення можуть розвиватися такі ускладнення, як шок, легенева недостатність, ниркова недостатність, шлунково-кишкові кровотечі та поліорганна недостатність. Хронічний панкреатит може призводити до карциноми ПЗ.

При застосуванні методів візуалізації (рентгенографії або комп'ютерної томографії) відмічається набряк або кальцифікати у ПЗ, зміни в панкреатичних протоках. Звапніння у ПЗ спостерігається приблизно у 30% випадків і є патогномонічним симптомом ХП. При ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії виявляється притуплення бічних гілок та розширення основної протоки ПЗ, заповнення дефектів відповідно до пакреатолітіазу. На холангіограмі також може візуалізуватися стеноз дистальних жовчних проток і дилатація біліарного дерева. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія дозволяє оцінити паренхіму ПЗ. При ультразвуковому дослідженні найбільш типовими ознаками ХП є наявність каменів. Також можуть виявлятися: видимі бічні гілки, кісти, дольчатість, гіперехогенні ділянки, дилатація головної протоки ПЗ, гіперехогенність краю основної протоки ПЗ.

Лікування включає зміни поведінки (припинення вживання алкоголю і куріння, дотримання дієти), встановлення причини та корекцію абдомінального болю, діагностику та корекцію за необхідності екзокринної і/або ендокринної недостатності.

Термінового хірургічного втручання потребують ускладнення псевдокіст (наприклад, кровотеча, інфекція). Ендоскопічна терапія може бути спрямована на декомпресію протоки ПЗ, що може істотно зменшити больовий синдром. Інколи застосовуються оперативні втручання для поліпшення дренажу протоки ПЗ (ефективніше за ендоскопічне

Продовження на стор. 46.

М.В. Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Хронічний панкреатит: патогенетична фармакотерапія

Продовження. Початок на стор. 45.

дренування) або проводиться резекція органа. У пацієнтів із дилатацією протоки або з ураженням лише головки органа застосовуються оперативні втручання у вигляді панкреатоєюностомії або панкреатодуоденектомії.

При тяжкому нападі ХП пацієнта госпіталізують. Призначається голод (2 дні) і внутрішньовенна інфузійна терапія. Дозволяється лише прийом рідини (лужна мінеральна вода без газу, відвар шипшини, неміцний чай) до 1,5 л на добу (5-6 разів по 200 мл) [8]. За необхідності застосовуються засоби, призначені для ентерального і парентерального харчування. Лише при вираженому гастро- та дуоденостазі через тонкий гумовий зонд проводиться безперервна аспірація вмісту шлунка. У міру поліпшення стану раціон хворих поступово розширюється (прийом їжі до 4-5 разів на добу), перш за все збільшується кількість білків. Хворим не рекомендується вживати жирну і гостру їжу, кислі сорти яблук і фруктових соків, газовані напої, а також продукти, що сприяють або посилюють метеоризм [3].

За інтенсивного больового синдрому та відсутності ефекту від спазмолітиків протягом 3-4 год призначається внутрішньовенна нейролептаналгезія (дроперидол 2,5-5 мг + фентаніл 0,05-0,1 мг). Може додатково застосовуватися внутрішньовенне крапельне введення лідокаїну по 400 мг/добу (4 мл 10% розчину в 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або глюкози) [14]. У разі неефективності призначаються наркотичні аналгетики (промедол) [8].

Для полегшення болю часто ефективною є замісна терапія ферментами ПЗ (панкреатин). Це пояснюється тим, що їжа стимулює ПЗ через виділення холецистокініну. Прийом із їжею ферментів ПЗ зменшує продукування холецистокінін-рилізинг-факторів і холецистокініну, стимуляцію ПЗ і біль [22]. Використання ферментів ПЗ до теперішнього часу залишається основним методом усунення мальабсорбції [3]. Для того щоб забезпечити адекватне перемішування з їжею,

46

ферментні препарати доцільно приймати під час або одразу після їди.

При загостренні ХП можливе зниження продукції бікарбонатів, тому в лікуванні пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ інколи використовуються антацидні препарати (алмагель, фосфалюгель, маалокс тощо) для нейтралізації кислоти, виділеної парієтальними клітинами слизової оболонки в порожнину шлунка, антагоністи Н2-гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) та інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол, рабепразол, езомепразол) у терапевтичних дозах. Призначення цих препаратів дозволяє підвищити ефективність ферментної терапії, у тому числі посилити дію ліпази. Зниження шлункової кислотності збільшує відсоток жирів, що перебувають в емульгованому стані, і вони стають більш доступними для впливу ліпази [3].

Застосування протизапальних лікарських засобів є одним із важливих патогенетичних напрямів лікування первинного ХП, оскільки вони, блокуючи циклооксигеназу, не лише зменшують біль і запалення, а й попереджають інтенсифікацію продукції АФК. Однак гепатотоксична дія парацетамолу та гастропатичні властивості нестероїдних протизапальних лікарських засобів обмежують їх використання при лікуванні ХП.

Доведено, що антиоксидантний вплив на мітохондріальний ОС поєднується з аналгетичним ефектом [27]. В експерименті встановлено, що антиоксиданти зменшують запалення при ХП у мишей [23]. Виявлено припинення фіброзного каскаду у разі застосування антиоксидантів [16]. При цьому пригнічується активність зірчастих клітин ПЗ і пом'якшується фіброз через регуляцію TGF-β/Smadшляху [28].

Корекція аутофагії (зменшення швидкості при гострому панкреатиті або посилення — при ХП) розглядається як перспективний напрям цитопротекції. Так, доведено, що інтерлейкін-22 протекторно діє при панкреатиті, пригнічуючи надлишкове утворення аутофагосом [21].

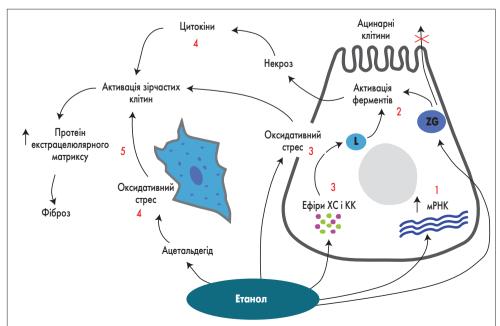


Рис. 2. Рекомендації щодо терапії пацієнта з хронічним панкреатитом і абдомінальним болем. Проводиться пошук причини абдомінального болю (наявність псевдокісти або злоякісного новоутворення тощо) і за їх відсутності застосовують консервативні заходи, такі як зміна способу життя, замісна ферментотерапія, Антраль, в окремих випадках – опіоїди

На основі N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти в Інституті фармакології та токсикології НАМН України синтезовано координаційну сполуку Антраль з протизапальними, знеболюючими, цитопротекторними [4], антиоксидантними та імуномоделюючими властивостями [11, 12]. Доведено, що прийом Антралю асоціюється із нормалізацією хелперно-супресорного співвідношення, рівня циркулюючих імунних комплексів, зокрема найбільш токсичної середньомолекулярної фракції (11S-19S), підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів, індукцією вироблення ендогенного інтерферону, інгібуванням ліпопероксидації та підвищенням активності антиоксидантних ферментів [5-7, 9, 13].

Антраль зменшує синтез простагландинів та інших медіаторів запалення, продукцію АФК, проникність клітинних мембран, цитоліз, виявляючи антиексудативний, антиальтеративний та аналгезуючий компоненти протизапальної активності; покращує мікроциркуляцію [6].

Антраль вважається достатнью безпечним препаратом: в умовах тривалого застосування він не порушує функцій органів та систем організму, йому не притаманні кумулятивні, імунотоксичні, місцево-подразнюючі, алергенні, ульцерогенні, ембріотоксичні та тератогенні властивості [9].

Застосування Антралю при гепатитах і при неалкогольній жировій хворобі печінки асоціювалося з цитопротекторною, мембраностабілізуючою та репаративною дією [2, 10], відмічалось збільшення рівня глікогену в печінці, підвищення синтезу білка і фосфоліпідів.

Антиоксидантні властивості Антралю пояснюються наявністю оксиметильної групи в N-положенні бензольного кільця [7] і тому, враховуючи протизапальні властивості і безпечний профіль, Антраль останнім часом рекомендують застосовувати при ХП [1].

На рисунку 2 наведено алгоритм ведення пацієнтів із XП із больовим синдромом. За ідіопатичної форми XП або при загостреннях, пов'язаних із дією ксенобіотиків (етанолу, курінням, прийомом лікарських засобів тощо), а також за наявності супутньої патології печінки доцільно використовувати Антраль.

Отже, повторні пошкодження ПЗ за умови сенситизуючого впливу шкідливих факторів навколишнього середовища (куріння, вживання алкоголю, ожиріння) призводять до ОС, порушення аутофагії та активації запальних шляхів в ацинарних клітинах ПЗ. Ці процеси можуть стимулювати панкреатичні зірчасті клітини, збільшуючи фіброз і розвиток ХП

Крім модифікації способу життя, доцільно для контролю больового синдрому та мальабсорбції застосовувати замісну ферментотерапію, протизапальні та антиоксидантні засоби. Оскільки Антраль виявляє протизапальну та антиоксидантну дію через зменшення синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення, і при цьому характеризується високим профілем безпечності, його доцільно застосовувати в комплексі із ферментотерапією для патогенетичної терапії ХП.

Література

 Анохіна Г.А., Романенко М.С., Герасименко О.М., Копиловська Т.О. Патогенетичне обгрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози // Здоров'я України. — 2016. — № 3 — С. 54-54.

- Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Колесникова Е.В. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum. – 2010. – № 5 (4). – С. 22-26.
- Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2005. Режим доступа: https://www.lvrach. ru/2005/02/4532084
- Григор'єва Г.С., Киричок Л.М., Конахович Н.Ф. та ін. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 1. – С. 21-23.
- Дзвонковська В.В. Комплексна діагностика і лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, поєднану з хронічним панкреатитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. н. — Івано-Франківськ, 2001.
- Дроговоз С.М., Щекина Е.Г., Ушакова А. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы // Провизор. – 2008. – № 8.
- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее // Здоров'я України. – 2009. – № 1-2. – С. 68-69.
- Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии // РМЖ. – 2009. – № 19. – С. 1283. Режим доступу: http://www.rmj.ru/articles/ klinicheskaya_farmakologiya/Hronicheskiy_pankreatit_ot_patogeneza_k_terapii.
- Мохорт М.А., Серединська Н.М., Киричок Л.М. Модифікація молекули п-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти шлях до створення високоефективних лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал НАМН України. 2012. № 18 (2). С. 152-160.
- Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с СД 2 типа: возможность коррекции метаболических нарушений // Здоров'я України. 2009. № 6.
- Фролов В.М., Григорьева А.С. Антраль эффективный препарат для лечения заболевания печени // Український медичний часопис. 2003. № 2 (34). С. 65-68.
- Фролов А.Ф., Фролов В.М., Терешин В.А. Сравнительная оценка эффективности антраля и амизона у больных вирусным гепатитом // Украинский химиотерапевтический журнал. 2001. № 3. С. 44-50.
- Чернікова Н.М. Ефективність використання Антралю в комплексному лікуванні виразкової хвороби на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2006. — С. 268-278.
- 14. Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Практические подходы к лечению хронического панкреатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 6. С. 67-70.
- Antonucci L., Fagman J.B., Kim J.Y. et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress. PNAS. 2015. E6166-E6174. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/ pnas.1519384112
- Bhardwaj P., Yadav R.K. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants. Free Radic Res. 2013 Nov;47(11):941-9.doi:10.3109/10715762.2013.804624. Epub 2013 Jun 7.
- Clemens D.L., Wells M.A., Schneider K.J., Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. World J Gastrointest Pathophysiol 2014 August 15; 5 (3): 147-157.
- Diakopoulos K.N., Lesina M., Wörmann S. et al. Impaired autophagy induces chronic atrophic pancreatitis in mice via sex- and nutrition-dependent processes. Gastroenterology. 2015 Mar; 148 (3): 626-638. e17. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.003. Epub 2014 Dec 11.
- Dominguez-Munoz E.J. Latest advances in chronic pancreatitis. Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep; 39 Suppl 1: 87-92. doi: 10.1016/S0210-5705(16)30179-0.
- Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World J Gastroenterol 2013 November 14; 19 (42): 7231-7240.
 Feng D., Park O., Radaeva S. et al. Interleukin-22
- 21. Feng D., Park O., Radaeva S. et al. Interleukin-22 Ameliorates Cerulein-Induced Pancreatitis in Mice by Inhibiting the Autophagic Pathway. International Journal of Biological Sciences. 2012; 8 (2): 249-257. doi: 10.7150/ijbs.3967.
- Hobbs P.M., Johnson W.G., Graham D.Y. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016 August 6; 7 (3): 370-386.
- 23. Hu Y., Sheng Y., Yu M. et al. Antioxidant activity of Inonotus obliquus polysaccharide and its amelioration for chronic pancreatitis in mice. Int J Biol Macromol. 2016 Jun; 87: 348-56. doi: 10.1016/j. ijbiomac.2016.03.006. Epub 2016 Mar 5.
- Huffman J.L. et al. Chronic Pancreatitis Medication. 2016 http://emedicine.medscape.com/article/181554-medication#showall
- Kolodecik T., Shugrue C., Ashat M., Thrower E.C. Risk factors for pancreatic cancer: underlying mechanisms and potential targets. Front Physiol. 2014 Jan 16; 4: 415. doi: 10.3389/fphys.2013.00415. eCollection 2013.
- Mareninova O.A., Hermann K., French S.W. et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. J Clin Invest. 2009; 119: 3340-3355.
- Weniger M., Reinelt L., Neumann J. et al. The Analgesic Effect of the Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 in Pancreatic Inflammation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016, http://dx.doi. org/10.1155/2016/4650489
- 28. Xu M., Cai J., Wei H. et al. Scoparone Protects Against Pancreatic Fibrosis via TGF-β/Smad Signaling in Rats. Cell Physiol Biochem. 2016; 40 (1-2): 277-286. Epub 2016 Nov 18.
- Zhang L., Wang A. Virus-induced ER stress and the unfolded protein response. Front Plant Sci. 2012 Dec 28; 3: 293. doi: 10.3389/fpls.2012.00293. eCollection 2012.



НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Энтеросорбция при кишечных инфекциях: современные возможности

Весенне-летний сезон традиционно ассоциируется с ростом заболеваемости различными кишечными инфекциями, в том числе пищевыми токсикоинфекциями. Несоблюдение правил гигиены, условий хранения и термической обработки продуктов является одной из основных причин вспышек пищевых отравлений, часто имеющих массовый характер.

Так, по данным Государственной службы Украины по вопросам безопасности пищевых продуктов и защиты потребителей, за I квартал 2016 г. было зарегистрировано 89 вспышек кишечных инфекций, в результате которых пострадало 1905 человек, из них 887 (46,6%) детей. По предварительным данным, по состоянию на начало 2017 г. количество случаев кишечных инфекций уже составило 44, а количество пострадавших — 505 человек, из которых 447 (88,5%) — дети. При этом если в 2016 г. фактически в половине таких случаев причиной была сальмонеллезная инфекция, то в начале 2017 г. первое место в этиологической структуре заболеваемости (свыше 50% случаев) заняли вирусные кишечные инфекции (в частности, вызванные ротавирусами и норавирусами). Передача возбудителей происходила как пищевым, так и контактно-бытовым путем.

На сегодняшний день механизмы патогенетического действия многих возбудителей инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до конца не изучены, однако инфекционный процесс, ассоциированный с патогенными микроорганизмами и вирусами, безусловно, связан с их токсическим воздействием (И.В. Маев, 2001). В связи с этим проведение детоксикационной терапии рассматривается в качестве патогенетически обоснованного и необходимого компонента комплексного лечения. Одним из наиболее эффективных и консервативных ее методов, получивших широкое распространение в клинической практике, является энтеросорбция. Данный метод характеризуется простотой, безопасностью и экономичностью, а энтеросорбенты, применяемые для проведения детоксикационной терапии, должны соответствовать следующим требованиям:

- быть полностью безвредными и нетоксичными;
- иметь высокую биосовместимость с тканями, кровью и другими биосубстратами организма;
- не оказывать повреждающего воздействия на слизистую оболочку (полости рта, пищевода, ЖКТ);
- обладать способностью к поглощению среднемолекулярных токсических метаболитов;
- иметь высокую адсорбционную емкость.

Всеми вышеперечисленными качествами обладает представитель группы полиметилсилоксанов — гидрогель метилкремниевой кислоты в виде пасты (Энтеросгель) производства отечественной фармацевтической компании «Экологоохранная фирма «Креома-фарм». Энтеросгель имеет пористую структуру,

обладает высокой био- и гемосовместимостью, а также характеризуется селективностью действия, так как его сорбирующий эффект наиболее активно проявляется в отношении среднемолекулярных токсических метаболитов, при этом препарат не связывает высокомолекулярные вещества и электролиты. В сравнении с гидрофильными сорбентами, длительное применение которых связано с высоким риском развития атонии кишечника, Энтеросгель не оказывает повреждающего воздействия на слизистую оболочку ЖКТ, а напротив, способствует регенеративным процессам в ее тканях, не всасывается в кишечнике и быстро выводится из организма.

Пластичная консистенция данного энтеросорбента позволяет оказывать не только обволакивающее, протективное и регенерирующее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, но и способствует полноценной сорбции (в том числе и чрезмембранной из крови и лимфатической жидкости) токсических веществ, продуктов незавершенного метаболизма, инкорпорированных радионуклидов. При этом адсорбционная емкость препарата Энтеросгель в 2,5 раза превышает таковую у ряда других типов сорбентов (М.А. Егоров, 2011).

Данные, убедительно подтверждающие эффективность и безопасность применения препарата Энтеросгель, были получены в ходе ряда клинических исследований, проведенных отечественными учеными. Так, эффективность применения энтеросорбентов у пациентов с признаками бактериоза V и VI степени изучали В.Н. Чернобровый и И.Г. Палий (2003). В результате комплексного лечения с применением препарата Энтеросгель уже на 4-5-й день терапии у 98% пациентов было отмечено субъективное улучшение состояния и исчезновение клинической симптоматики.

Детоксикационный эффект препарата Энтеросгель также был предметом изучения в исследовании, проведенном В.С. Шейманом и соавт. (2004). Полученные данные подтверждают селективный детоксикационный эффект препарата Энтеросгель в отношении среднемолекулярных токсических метаболитов (до 20 нм), не имеющих крепкого соединения с белками крови или находящихся в свободном состоянии.

В клиническом исследовании А.И. Мосунова и соавт. (2005) было показано, что включение препарата Энтеросгель в схемы комплексного лечения хронических заболеваний печени различного генеза способствует быстрой позитивной динамике клинической симптоматики: нормализации сна, исчезновению



кожного зуда, слабости, депрессии. Также авторами исследования были отмечены нормализация показателей гемограммы, биохимических показателей и уменьшение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования.

Кроме того, доказано, что Энтеросгель способен оказывать выборочное воздействие на микрофлору кишечника, угнетая жизнедеятельность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет их сорбирования. При этом данный эффект не распространяется на нормальную кишечную микрофлору (лакто-, бифидо- и колибактерии), которая характеризуется низкой адгезивностью. Благодаря этому применение препарата Энтеросгель позволяет в очень короткие сроки устранить проявления кишечного дисбиоза (М.А. Егоров, 2011).

Таким образом, доказанная клиническая эффективность препарата Энтеросгель и соответствие требованиям, предъявляемым к современным энтеросорбентам, позволяет рассматривать его в качестве средства детоксикационной терапии при кишечных инфекциях. Особое значение имеет высокий профиль безопасности препарата Энтеросгель, благодаря которому его можно назначать женщинам даже во время беременности и лактации, а также детям раннего возраста. Этот высококачественный энтеросорбент, который на сегодняшний день выпускается также в форме саше и капсул, прост и экономичен в применении, и – что немаловажно сегодня – доступен по стоимости большинству украинских потребителей. Все перечисленные преимущества препарата Энтеросгель позволяют рекомендовать его в качестве энтеросорбента первого выбора для применения у пациентов с кишечными инфекциями (в том числе с пищевыми токсикоинфекциями), а также у пациентов с целым рядом других заболеваний ЖКТ (инфекционно-токсическими заболеваниями печени, пищевой аллергией, диареей и диспепсией неинфекционного характера, алкогольной интоксикацией и др.).

Подготовил Антон Вовчек



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

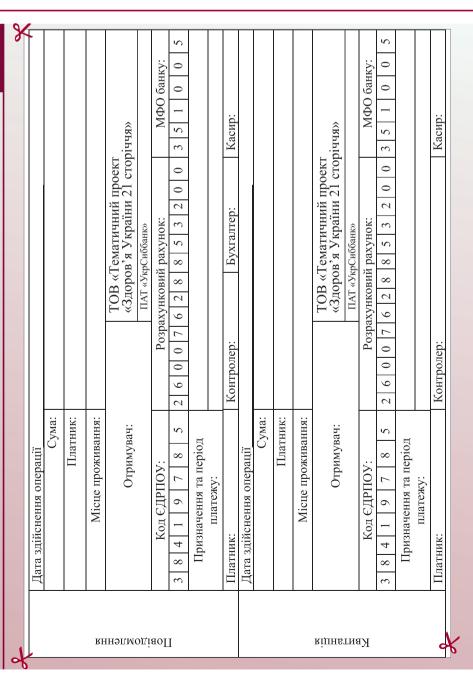
Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», ОЗОЗ5, м. Київ, вул. Механізаторів. 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28

e-mail: podpiska@health-ua.com





Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

METAKOM

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон K-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому гастректоміі. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати ІІІ 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 сольового 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 акомодації, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: загримка сечовним загримка сечовним заграння загримка сеч



до обговорення

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

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб. Хвороби тонкої та товстої кишок

Ми продовжуємо знайомити читачів із бета-версією 11-го перегляду Міжнародної класифікації хвороб (МКХ), а саме з розділом 13 «Захворювання травної системи». Цього разу у центрі нашої уваги – хвороби тонкої кишки, червоподібного відростка, товстої кишки та запальні хвороби кишечнику. Також пропонуємо вашій увазі коментарі українських вчених-гастроентерологів щодо бета-версії цього документа. Чекаємо на ваші думки з приводу структури й змісту класифікації та її реалізації, зміни категорій МКХ і визначення окремих станів і хвороб. Свої коментарі та пропозиції можна надсилати до редакції на електронну адресу: tereshchenko@health-ua.com.

Хвороби тонкої кишки

Вилучено

- Неспроможність ілеостоми (DC61)
- Захворювання дванадцятипалої кишки (DA30-DA3Y)

DA50 Неструктурні аномалії розвитку тонкої кишки

Визначення. Будь-який дефект тонкої кишки, причиною якого є порушення нормального росту і диференціації плода. Такі дефекти можуть виникати на будь-якій стадії ембріонального розвитку, значно варіювати за типом і тяжкістю та мати широкий спектр причин, таких як генетичні мутації, хромосомні аберації, тератогенні агенти і фактори зовнішнього середовища. Більшість дефектів розвитку є очевидними при народженні, особливо структурні мальформації, проте деякі можуть проявлятися пізніше.

DA50.1 Синдромна діарея

Визначення. Синдромна діарея, також відома як фенотипова діарея або трихогепатоентеричний синдром, — вроджена ентеропатія, яка проявляється ранньою тяжкою діареєю, що потребує парентерального харчування, асоціюється з лицевим дисморфізмом, опушеним і погано пігментованим волоссям і хворобою печінки з розповсюдженим фіброзом або цирозом.

Внесено

• Фенотипова діарея

DA50.2 Вроджений дефект тонкокишкового транспорту

Визначення. Вроджена хвороба слизової оболонки тонкої кишки, яка проявляється стійкою діареєю і мальабсорбцією нутрієнтів у дітей раннього віку внаслідок дефекту транспортерів нутрієнтів в ентероцитах.

DA 50.3 Вроджені розлади рухливості тонкої кишки

Визначення. Вроджена хвороба тонкої кишки, яка проявляється тяжким порушенням або змінами рухливості кишки і часто супроводжується мальабсорбцією нутрієнтів у дітей раннього віку.

DA50.Y Інші визначені неструктурні аномалії розвитку тонкої кишки

DA50.Z Неструктурні аномалії розвитку тонкої кишки, невизначені

DA51 Обструкція тонкої кишки

Визначення. Перешкода проходу вмісту просвіту тонкої кишки. Обструкція може бути частковою або повною і викликатися внутрішніми або зовнішніми факторами. Проста обструкція асоціюється зі зменшеним або відсутнім проходом вмісту просвіту. У разі странгуляційної обструкції до цих порушень додається порушення кровотоку тонкої кишки.

Внесено

- Оклюзія тонкої кишки
- Стриктура тонкої кишки

Вилучено

- Дивертикулярна хвороба тонкої кишки (DB80-DB82.Z)
 - Хвороба Крона тонкої кишки (DC40.2)
 - Грижа із залученням тонкої кишки (DC30.3)
 - Ішемічна стриктура тонкої кишки (DC21)
 - Паралітична кишкова непрохідність (DA53.1)
- Обструкція тонкої кишки у новонароджених (КВ07)

DA51.1 Інвагінація тонкої кишки

Визначення. Може виникати внаслідок інвагінації або висування сегмента кишки у прилеглу дистальну частину кишки, що може призводити до обструкції і ішемічного пошкодження.

DA51.2 Заворот тонкої кишки

Визначення. Заворот — патологічне перекручування кишки навколо вісі власної брижі, що призводить до обструкції більш проксимального відділу кишки. Перекручування брижі може залучати брижові судини, що підвищує ризик затискання і гангрени з наступною перфорацією, перитонітом і сепсисом.

DA51.3 Кишкові спайки або смуги тонкої кишки з обструкцією

Визначення. Обструкція тонкої кишки, причиною якої ε інтраабдомінальна адгезія внаслідок лапаротомії, травми або інтраабдомінального запалення, наприклад ендометріозу.

DA51.4 Обструктивна непрохідність тонкої кишки, викликана механічною закупоркою

Визначення. Обструкція тонкої кишки може виникати тоді, коли субстанція, наприклад жовчний камінь або ентероліт, є занадто великим для того, щоб пройти тонку кишку, зокрема ілеоцекальний клапан.

DA51.41 Жовчокам'яна непрохідність тонкої кишки

DA51.42 Ентероліт тонкої кишки

DA51.4Y Інша визначена обструктивна непрохідність тонкої кишки, викликана механічною закупоркою

DA51.4Z Обструктивна непрохідність тонкої кишки, викликана механічною закупоркою, невизначена

DA51.Y Інша визначена обструкція тонкої кишки

DA51.Z Обструкція тонкої кишки, невизначена

DA52 Інші набуті анатомічні зміни тонкої кишки

Визначення. Захворювання тонкої кишки, головною причиною яких ϵ набуті морфологічні зміни, за винятком обструкції.

DA52.1 Фістула тонкої кишки

Визначення. Патологічне сполучення між тонкою кишкою та іншою епітелізованою поверхнею, наприклад шкірою або суміжною петлею кишки.

Вилучено

• Фістула дванадцятипалої кишки (DA30.3)

DA52.2 Пневматоз тонкої кишки

Визначення. Рідкісний стан, що характеризується множинними наповненими газом кістами, зазвичай у межах підслизового і підсерозного шарів тонкої кишки.

DA52.Y Інші визначені набуті анатомічні зміни тонкої кишки

DA52.Z Інші набуті анатомічні зміни тонкої кишки, невизначені

DA53 Розлади моторики тонкої кишки

Визначення. Розлади моторики тонкої кишки внаслідок патологічних скорочень, наприклад слабких або несинхронізованих скорочень. Втрата здатності

координувати рухову активність може призводити до різних розладів, зокрема до розтягування тонкої кишки або надмірного росту бактерій.

DA53.1 Паралітична кишкова непрохідність

Визначення. Тип кишкової непрохідності, функціональна (не механічна) обструкція тонкої кишки і стан патофізіологічного пригнічення рухової активності внаслідок немеханічних причин. Параліч не має бути повним, проте м'язи тонкої кишки повинні бути неактивними такою мірою, якою це призводить до функціональної блокади кишки.

Вилучено

- Обструктивна непрохідність тонкої кишки внаслідок механічної закупорки (DA51.4)
- Жовчнокам'яна непрохідність тонкої кишки (DA51.41)

DA53.Y Інші визначені розлади моторики тонкої кишки

DA53.Z Розлади моторики тонкої кишки, невизначені

DA54 Неінфекційний ентерит або неінфекційна виразка тонкої кишки

Визначення. Запалення або дефект тканини тонкої кишки неінфекційного походження, зазвичай унаслідок лікування (зокрема, побічних ефектів хіміотерапії або променевої терапії), алергічних або системних захворювань.

Внесено

• Неінфекційні запалення, ерозія, виразка і виразковий рубець

Вилучено

- Хвороба Крона тонкої кишки (DC40.2)
- Функціональна діарея (DC51.3)
- Неінфекційна неонатальна діарея (КВ0С)

DA54.1 Первинна виразка тонкої кишки

Визначення. Ентерит або виразка тонкої кишки невідомого походження.

DA54.11 Первинне неспецифічне виразкування тонкої кишки

Визначення. Первинна або проста виразка тонкої кишки (за винятком дванадцятипалої кишки) є рідкісним явищем. Вогнища можуть включати поодинокі виразки порожньої або клубової кишки невідомої етіології. Неспецифічна виразка, яка супроводжує хворобу Бехчета, класифікується в інших рубриках.

Внесено

• Проста виразка тонкої кишки

DA54.12 Хронічні неспецифічні множинні виразки тонкої кишки (XHMBTK)

Визначення. У пацієнтів із ХНМВТК виразки локалізуються переважно в клубовій кишці. Виразки завжди мають чіткі краї, прилегла слизова оболонка на вигляд є нормальною. ХНМВТК часто супроводжуються анемією і гіпоальбумінемією внаслідок кровотечі та втрати білка з множинних виразок.

DA54.13 Криптогенний мультифокальний виразковий стенозуючий ентерит

Визначення. Самостійне рідкісне захворювання, що характеризується хронічною діареєю,

Продовження на стор. 50.

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

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб. Хвороби тонкої та товстої кишок

Продовження. Початок на стор. 49.

неспецифічним виразкуванням тонкої кишки і виразковим стенозом який відповідає на лікування кортикостероїдами.

DA54.1Y Інша визначена первинна виразка тонкої кишки

DA54.1Z Первинна виразка тонкої кишки, невизначена

DA54.2 Лікарсько-індукований або токсичний ентерит тонкої кишки

Визначення. Ентерит або виразка тонкої кишки через призначення ліків (зокрема, препаратів, які пошкоджують слизову оболонку, наприклад НПЗП, антибіотиків), унаслідок хіміотерапії або дії хімічних токсичних речовин.

DA54.3 Алергічний або дієтичний ентерит тонкої кишки

Визначення. Ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок алергічних захворювань, зокрема харчової алергії. Ця категорія включає як реакції негайного типу (IgE-опосередковані), так і не-IgE-опосередковану кишкову гіперчутливість, еозинофільні розлади тонкої кишки і синдром ентероколіту, індукованого харчовим білком.

DA54.31 IgE-опосередкований алергічний ентерит тонкої кишки

Визначення. Кишкова гіперчутливість негайного типу (IgE-опосередкована) внаслідок дії алергену у раніше сенситизованих пацієнтів. Проявляється гострим болем у животі і діареєю; у випадках анафілаксії також можливі інші симптоми.

DA54.32 Еозинофільний ентерит

Визначення. Рідкісний і гетерогенний стан запалення тонкої кишки, що характеризується вогнищевою або дифузною еозинофільною інфільтрацією тканин тонкої кишки.

Внесено

• Алергічний еозинофільний ентерит

DA54.33 Синдром ентероколіту, індукованого харчовим білком

Визначення. He-IgE-залежна кишкова гіперчутливість, клітинно-опосередковане запалення хронічне запалення кишечнику, яке вражає переважно дітей. Зазвичай причинними продуктами є коров'яче молоко, соя, рис, овес, м'ясо. У випадках хронічної експозиції найчастішими симптомами є блювання, діарея, повільний ріст і летаргія. У випадках повторної експозиції після періоду обмеження можуть виникати блювання, діарея, гіпотензія (15%) через 2 год після вживання.

DA54.3Y Інший визначений алергічний або дієтичний ентерит тонкої кишки

DA54.3Z Алергічний або дієтичний ентерит тонкої кишки, невизначений

DA54.4 Ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок інших зовнішніх причин

Визначення. Ентерит або виразка тонкої кишки, викликані зовнішніми причинами, зокрема потраплянням стороннього тіла, радіацією, травмою та ін. Ентерит унаслідок дії хімічних і токсичних речовин класифікується в інших рубриках.

DA54.41 Ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок потрапляння стороннього тіла

DA54.42 Ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок радіації

DA54.43 Ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок травми

DA54.4Y Інший визначений ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок інших зовнішніх причин

DA54.4Z Ентерит або виразка тонкої кишки внаслідок інших зовнішніх причин, невизначені

DA55 Целіакія

Визначення. Целіакія — перманентна непереносимість білків глютену, наявних у пшениці, рисі і ячмені. Аутоімунна хвороба, яка характеризується хронічним запальним станом слизової і підслизової оболонок тонкої кишки, що може порушувати травлення і абсорбцію нутрієнтів.

Внесено

- Глютенчутлива ентеропатія
- Нетропічна спру
- Ідіопатична стеаторея

DA56 Тонкокишкова мальабсорбція або ентеропатія з втратою білка

Визначення. Хворобливий стан, за якого спостерігається надмірний вихід білків плазми в кишечник. Переважання втрати білка над його синтезом може призводити до гіпоальбумінемії.

Вилучено

• Хвороба Крона (DC40)

DA56.1 Кишкова мальабсорбція

Визначення. Кишкова мальабсорбція (синдром) виникає внаслідок порушення нормальної фізіологічної послідовності перетравлення, абсорбції і транспорту нутрієнтів у тонкій кишці.

DA56.11 Синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР)

Визначення. СНБР — термін, що описує клінічні прояви стану, коли через знижену рухливість кишкового вмісту відбувається надлишковий ріст деяких нормальних кишкових бактерій, що призводить до діареї і мальабсорбції нутрієнтів.

DA56.12 Тропічна спру

Визначення. Синдром ураження тонкої кишки, який включає гостру або хронічну діарею і мальабсорбцію нутрієнтів, що з часом призводить до порушення харчування і фолієводефіцитної анемії. Захворювання розвивається лише в пацієнтів (переважно дорослих), які тривалий час перебувають у певних тропічних або субтропічних регіонах.

Внесено

• Тропічна стеаторея

DA56.13 Мальабсорбція або непереносимість певних нутрієнтів

Визначення. Харчова непереносимість — труднощі з перетравленням певних продуктів унаслідок індивідуальної фізіологічної відповіді. Не слід плутати з харчовою алергією, яка передбачає імунну реакцію проти їжі.

Вилучено

• Непереносимість лактози (5С11.7)

DA56.14 Дуоденіт унаслідок хвороби Віпла

Визначення. Запалення дванадцятипалої кишки внаслідок рідкісної бактеріальної інфекції (*Tropheryma whipplei*), що вражає переважно тонку кишку.

DA56.1Y Інша визначена кишкова мальабсорбція

DA56.1Z Кишкова мальабсорбція, невизначена

DA56.2 Ентеропатія з втратою білка

Визначення. Синдром, що характеризується тяжкою втратою сироваткових білків через кишечник.

Є не окремим захворюванням, а атиповим проявом інших хвороб, за яких вражається слизова оболонка, кровоносні і/або лімфатичні судини тонкої кишки.

DA56.Y Інша визначена тонкокишкова мальабсорбція або ентеропатія з втратою білка

DA56.Z Тонкокишкова мальабсорбція або ентеропатія з втратою білка, невизначена

DA57 Деякі судинні розлади тонкої кишки

DA57.1 Ангіодисплазія тонкої кишки

Визначення. Малі розширені підслизові судини слизової оболонки тонкої кишки з перфоруючими судинами, що проходять крізь м'язову пластинку.

DA57.2 Артеріовенозна мальформація тонкої кишки

Визначення. Судинна мальформація тонкої кишки, викликана локалізованим порушенням розвитку частини судинного сплетіння, яка складається з патологічних артеріовенозних сполучень за відсутності капілярів. За розмірами може варіювати від масивних утворень, що живляться багатьма судинами, до вогнищ, які складно визначити під час ангіографії, операції або аутопсії. Проте розмір артеріовенозних мальформацій відносно більший порівняно з ангіодисплазією.

DA57.3 Васкуліт брижових артерій

Визначення. Складова системного васкуліту із залученням гастроінтестинального тракту, що призводить до брижової ішемії. Спостерігається при червоному вовчаку, вузловому поліартриті, алергічному гранульоматозному васкуліті (синдром Чарга — Стросса) і облітеруючому тромбоангіті (хворобі Буергера).

DA57.4 Варикоз тонкої кишки

Визначення. Розширення венозних сплетінь тонкої кишки.

Внесено

• Портальна гіпертензивна ентеропатія

Вилучено

• Варикоз дванадцятипалої кишки (DA32.1)

DA57.Z Деякі судинні розлади тонкої кишки, невизначені

DA58 Поліпи тонкої кишки

Визначення. Доброякісні грибоподібні утворення тонкої кишки (будь-яке новоутворення, яке походить зі стінки тонкої кишки і виступає в її просвіт).

DA58.1 Гамартома тонкої кишки

Визначення. Непухлинна маса нормальної тканини тонкої кишки.

Внесено

- Солітарний ювенільний поліп тонкої кишки
- Солітарний поліп тонкої кишки Пейтца Єгерса

DA58.2 Гіперпластичний поліп тонкої кишки

Визначення. Гіперпластичні або метапластичні поліпи тонкої кишки зазвичай виникають унаслідок патологічного дозрівання слизових клітин тонкої кишки; як правило, мають невеликий розмір.

DA58.3 Запальний фіброїдний поліп тонкої кишки

Визначення. Рідкісна пухлина, яка походить із підслизової пластинки і складається з веретеноподібних і зірчастих клітин у запальній міксоїдній стромі.

DA58.4 Лімфоїдна гіперплазія тонкої кишки

Визначення. Утворення добре диференційованої лімфоїдної тканини внаслідок посиленого поділу клітин слизової оболонки тонкої кишки.

DA58.Y Інші визначені поліпи тонкої кишки

DA58.Z Поліпи тонкої кишки, невизначені

DA5Y Інші визначені хвороби тонкої кишки

DA5Z Хвороби тонкої кишки, невизначені

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

до обговорення

Хвороби червоподібного відростка

DA60 Апендицит

Визначення. Запалення червоподібного відростка.

DA60.1 Гострий апендицит

Визначення. Гостре запалення і збільшення червоподібного відростка. До цієї категорії належить лише апендицит, викликаний звичайною бактеріальною інфекцією.

DA60.11 Гострий апендицит із генералізованим перитонітом

DA60.12 Гострий апендицит із локалізованим перитонітом

DA60.13 Гострий апендицит без перитоніту

DA60.14 Гострий апендицит із флегмоною

DA60.1Z Гострий апендицит, невизначений

DA60.2 Хронічний апендицит

Визначення. Хронічне запалення червоподібного відростка. До цієї категорії належить лише хронічний апендицит, викликаний звичайною бактеріальною інфекцією.

DA60.Y Інший визначений апендицит

DA60.Z Апендицит, невизначений

DA61 Деякі специфічні хвороби червоподібного відростка Визначення. Хвороби червоподібного відростка, за винятком апендициту і новоутворень.

DA61.1 Мегалоапендикс

Визначення. Збільшення довжини і товщини червоподібного відростка понад нормальних розмірів.

DA61.2 Гіперплазія червоподібного відростка

Визначення. Швидкий проліферативний ріст нормальних лімфоїдних клітин червоподібного відростка.

DA61.3 Калькульоз червоподібного відростка

DA61.4 Дивертикул червоподібного відростка, набутий

DA61.5 Фістула червоподібного відростка

DA61.6 Непрохідність червоподібного відростка

Визначення. Стан, коли одна частина червоподібного відростка інвагінується в іншу.

DA61.7 Мукоцеле червоподібного відростка

Визначення. Кістозний дилатований червоподібний відросток, заповнений слизом. Не є новоутворенням; розвивається внаслідок хронічної обструкції проксимального просвіту, зазвичай фіброзною тканиною.

DA6Z Хвороби червоподібного відростка, невизначені

Хвороби товстої кишки

DA70 Обструкція товстої кишки

DA70.1 Інвагінація товстої кишки

Визначення. Може виникати внаслідок інвагінації або висування сегмента товстої кишки у прилеглу дистальну частину кишки, що може призводити до обструкції та ішемічного пошкодження.

DA70.2 Заворот товстої кишки

Визначення. Заворот — патологічне перекручування кишки навколо вісі власної брижі, що призводить до обструкції проксимальнішого відділу товстої кишки. Перекручування брижі може залучати брижові судини, що підвищує ризик затискання і гангрени з наступною перфорацією, перитонітом і сепсисом. Класичними відділами завороту є сліпа і сигмоподібна кишки.

DA70.3 Кишкові спайки або смуги товстої кишки з обструкцією

Визначення. Обструкція товстої кишки, причиною якої є інтраабдомінальна адгезія внаслідок лапаротомії,

травми або інтраабдомінального запалення, наприклад ендометріозу.

DA70.4 Обструктивна непрохідність товстої кишки, викликана механічною закупоркою

Визначення. Обструкція товстої кишки може виникати тоді, коли субстанція, наприклад жовчний камінь або ентероліт, є занадто великою для того, щоб пройти товсту кишку, зокрема ілеоцекальний клапан.

DA70. У Інша визначена обструкція товстої кишки

DA70.Z Обструкція товстої кишки, невизначена

DA71 Інші набуті анатомічні зміни товстої кишки

Визначення. Захворювання товстої кишки, головною причиною яких ϵ набуті морфологічні зміни товстої і прямої кишок.

DA71.1 Фістула товстої кишки

Визначення. Патологічне сполучення між товстою кишкою та іншою епітелізованою поверхнею, наприклад шкірою або суміжною петлею кишки.

DA71.2 Пневматоз товстої кишки

Визначення. Стан, що характеризується множинними наповненими газом кістами, зазвичай у межах підслизового і підсерозного шарів товстої кишки.

DA71.3 Випадіння прямої кишки

Визначення. Пролапс слизової оболонки прямої кишки, зазвичай її передньої стінки.

DA71.Y Інші визначені набуті анатомічні зміни товстої кишки

DA71.Z Інші набуті анатомічні зміни товстої кишки, невизначені

DA72 Розлади моторики товстої кишки

Визначення. Розлади моторики товстої кишки внаслідок патологічних скорочень, наприклад спазмів або паралічу. Втрата здатності координувати рухову активність може призводити до різних розладів, зокрема до розтягування товстої кишки або тяжкого запору.

DA72.1 Псевдообструкція товстої кишки

Визначення. Рідкісний стан із симптомами зниженої здатності товстої кишки проштовхувати рідину, їжу і гази. Клінічні і радіологічні симптоми зазвичай подібні таким у разі справжньої обструкції, але механічна блокада відсутня. Характерними симптомами є диспепсія, хронічний запор і абдомінальні коліки. Гострою формою псевдообструкції є синдром Огільі

DA72.2 Запор унаслідок сповільненого транзиту

Визначення. Незвично повільний пасаж вмісту просвіту товстої кишки.

DA72.3 Мегаколон

Визначення. Патологічне розширення товстої кишки, яке часто супроводжується зниженням перистальтичних рухів.

Вилучено

- Вроджений мегаколон (LB16.2)
- Хвороба Гіршпрунга (LB16.2)

DA72.31 Токсичний мегаколон

Визначення. Гостра форма розширення товстої кишки; супроводжується розтягненням (здуттям) живота, іноді лихоманкою, абдомінальним болем або шоком. «Токсичний» означає наявність запалення. Загрозливий життю стан, що розвивається впродовж декількох днів і може ускладнювати запальні захворювання кишечнику (виразковий коліт і хворобу Крона).

DA72.3Y Інший визначений мегаколон

DA72.3Z Мегаколон, невизначений

DA72.4 Набутий гіпогангліоз товстої кишки

Визначення. Дегенерація гангліонарних клітин і гліоз товстої кишки за даними гістологічного дослідження. Після резекції враженого відділу кишки прогноз зазвичай хороший.

Вилучено

• Вроджений гіпогангліоз товстої кишки (LB16.4)

DA72.Y Інші визначені розлади моторики товстої кишки

DA72.Z Розлади моторики товстої кишки, невизначені

DA80 Первинна виразка товстої кишки

Визначення. Одна або декілька виразок (дефектів слизової оболонки) в товстій або прямій кишці.

Внесено

- Виразка при хворобі Бехчета
- Проста виразка товстої кишки

DA81 Мікроскопічний коліт

Визначення. Стан запалення товстої кишки, який визначається лише за допомогою мікроскопії. Ендоскопічно поверхня товстої кишки на вигляд ϵ нормальною.

DA81.1 Колагеновий коліт

Визначення. Колагеновий коліт характеризується хронічною водянистою діареєю, нормальним радіологічним і ендоскопічним виглядом товстої кишки і специфічною гістопатологічною ознакою — наявністю субепітеліальної колагенової смужки (≥10 мм), прилеглої до базальної мембрани, з епітеліальною лімфоцитарною інфільтрацією і хронічним запаленням власної пластинки.

DA81.2 Лімфоцитарний коліт

Визначення. Запальне захворювання кишечнику, яке характеризується підвищеною кількістю інтраепітеліальних лімфоцитів і проявляється хронічною водянистою діареєю, болем у животі, нудотою, нетриманням калу і ургентними позивами до дефекації.

DA81. У Інший визначений мікроскопічний коліт

DA81.Z Мікроскопічний коліт, невизначений

DA82 Алергічний або дієтичний коліт

Визначення. Коліт або проктит унаслідок алергічних захворювань, зокрема харчової алергії. Ця категорія включає як реакції негайного типу (IgE-опосередковані), так і не-IgE-опосередковану кишкову гіперчутливість, еозинофільні розлади товстої кишки і проктит/коліт новонароджених, індукований харчовим білком.

Внесено

• Еозинофільний коліт

DA82.1 Проктит або коліт новонароджених, індукований харчовим білком

Визначення. He-IgE-залежна кишкова гіперчутливість (за відсутності IgE-антитіл) у новонароджених, індукована харчовим білком (здебільшого грудного молока), який викликає запальну відповідь переважно в прямій кишці і дистальній частині сигмоподібної кишки. Пацієнти зазвичай на вигляд є здоровими і мають нормальні м'які випорожнення з домішками крові. Діагноз встановлюється на підставі зникнення симптомів після відміни причинного харчового антигена. Хвороба зазвичай маніфестує в перші 2 міс життя, але може проявлятися в дітей віком від 1 дня до 6 міс.

DA82.Y Інший визначений алергічний або дієтичний коліт

DA82.Z Алергічний або дієтичний коліт, невизначений

DA83 Диверсійний коліт

Визначення. Запальний стан, який виникає у хірургічно «відключених» сегментах товстої або прямої кишки.

Продовження на стор. 52.

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

11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб. Хвороби тонкої та товстої кишок

Продовження. Початок на стор. 49.

DA84 Коліт або проктит внаслідок зовнішніх причин

Визначення. Коліт або проктит, викликані зовнішніми причинами, зокрема хімічними або токсичними речовинами, потраплянням стороннього тіла, радіацією, травмою та ін.

Вилучено

• Гастроентерит і коліт інфекційного походження (1A00-1A71)

DA84.1 Хімічний коліт або проктит

DA84.2 Радіаційно-індукований коліт

DA84.3 Радіаційний проктит

DA84.4 Лікарсько-індукований коліт або проктит

Вилучено

• Псевдомембранозний коліт (1А04.1)

DA84.Y Інший визначений коліт або проктит внаслідок зовнішніх причин

DA84.Z Коліт або проктит внаслідок зовнішніх причин, невизначений

DA84Y Інший визначений неінфекційний коліт або проктит

DA84Z Неінфекційний коліт або проктит, невизначені

DA90 Деякі судинні розлади товстої кишки

DA90.1 Ангіодисплазія товстої кишки

Визначення. Малі розширені підслизові судини слизової оболонки товстої кишки з перфоруючими судинами, що проходіть крізь м'язову плас-

DA90.2 Артеріовенозна мальформація товстої кишки

Визначення. Судинна мальформація товстої кишки, викликана локалізованим порушенням розвитку частини судинного сплетіння, яка складається з патологічних артеріовенозних сполучень за відсутності капілярів. За розмірами може варіювати від масивних утворень, що живляться багатьма судинами, до вогнищ, які важко визначити під час ангіографії, операції або аутопсії. Проте розмір артеріовенозних мальформацій відносно більший порівняно з ангіодисплазією.

Внесено

Мальформація Дьєлафуа

DA90.3 Васкуліт товстої кишки

DA90.4 Варикоз товстої кишки

Внесено

- Портальна гіпертензивна колонопатія
- Судинна ектазія товстої кишки

DA90.5 Гостра геморагічна виразка прямої кишки

Визначення. Гостре ішемічне пошкодження слизової оболонки прямої кишки, що спостерігається у пацієнтів літнього віку через зниження притоку крові внаслідок артеріосклерозу. Такі пацієнти часто є прикутими до ліжка, що зменшує кровотік у нижній частині прямої кишки і може бути тригерним фактором цієї патології.

DA90. У Інші визначені судинні розлади товстої кишки

DA90.Z Судинні розлади товстої кишки, невизначені

DA91 Поліпи товстої кишки

Визначення. Новоутворення, яке походить зі стінки товстої кишки і виступає в її просвіт. Поліпи можуть викликати кровотечу і з часом можуть малігнізуватися.

DA91.1 Гіперпластичний поліп товстої кишки

Визначення. Справжня доброякісна пухлина, яка не має потенціалу до прогресування у колоректальний рак. Патологічно в гіперпластичних поліпах відсутня

DA91.2 Запальний поліп товстої кишки

Визначення. Поліп, що розвивається внаслідок хронічного запалення товстої або прямої кишки.

DA91.3 Доброякісний лімфоїдний поліп товстої кишки

Визначення. Доброякісні лімфоїдні поліпи асоціюють ся з гіперплазією лімфоїдної тканини в слизовій оболонці товстої кишки. Спостерігаються у місцях скупчення лімфоїдної тканини, зокрема в прямій кишці.

DA91.4 Гамартоматозний поліп

Визначення. Непухлинні доброякісні пухлиноподібні утворення, що розвиваються внаслідок патологічного формування нормальної тканини. Містять мезенхімальні елементи надлишкової судинної і/або фіброзної строми та залозисту проліферацію з кістозною дилатацією.

Внесено

- Солітарний ювенільний поліп товстої кишки
- Солітарний поліп товстої кишки Пейтца Єгерса

Вилучено

• Синдром гамартомних пухлин PTEN (DA92.1)

DA91.5 Запальний фіброїдний поліп товстої кишки

Визначення. Доброякісне підслизове утворення без капсули, що складається переважно з пухкої сполучної тканини, судин і еозинофільного запального компо-

DA91. У Інший визначений поліп товстої кишки

DA91.Z Поліп товстої кишки, невизначений

DA92 Синдром поліпозу

Визначення. Синдроми кишкового поліпозу залежно від гістологічної картини можна розділити на три великі категорії: сімейний аденоматозний поліпоз, синдроми гамартоматозного поліпозу та інші рідкісні синдроми поліпозу, такі як спадково-змішаний синдром поліпозу.

- Синдром Гарднера (LC1.D2)
- Синдром Кронкхайта-Канада (LC17.22)
- Ювенільний гастроінтестинальний поліпоз DC41.1 Виразковий панколіт (2C10.Y)
- Синдром Пейтца-Єгерса (LC1D.Y)

DA92.1 Синдром гамартомних пухлин PTEN

Визначення. Синдром, що характеризується множинними гамартомами (доброякісними пухлиноподібними утвореннями в різних частинах тіла внаслідок мутації гена РТЕЛ. Цей синдром включає майже всі випадки синдрому Коудена, а також певну частину випадків синдрому Баннаяна – Райлі – Рувалкаба і синдрому Протея.

DA92.Y Інший визначений синдром поліпозу

DA92.Z Синдром поліпозу, невизначений

DA93 Деякі інфекції товстої кишки

Визначення. Локальне накопичення гнійного матеріалу в тканині кишки, викликане інфекцією бактеріальної, вірусної або грибкової етіології.

DA93.1 Абсцес товстої кишки

DA93.2 Абсцес прямої кишки

DA93. У Інші визначені інфекції товстої кишки

DA93.Z Інфекції товстої кишки, невизначені

DA9Y Інші визначені хвороби товстої кишки

DA9Z Хвороби товстої кишки, невизначені

Запальні хвороби кишечники

Визначення. Група запальних станів кишечнику невідомої етіології. Відповідно до однієї з теорій патогенезу у генетично схильних осіб імунна система слизової оболонки демонструє патологічну відповідь на антигени, які знаходяться в просвіті, зокрема дієтичні фактори і коменсальну мікрофлору.

DC40 Хвороба Крона

Визначення. Хвороба Крона характеризується хронічним і таким, що рецидивує, трансмуральним запаленням, яке вражає всі шари стінок тонкої і/або товстої кишки з можливим залученням усього гастроінтестинального тракту.

Внесено

- Гранульоматозний ентерит
- Регіонарний ентерит
- Ерозія або виразка кишки внаслідок хвороби Крона
- Кишечник у вигляді бруківки

• Виразковий коліт (DC41)

DC40.1 Хвороба Крона верхніх відділів гастроінтестинального тракту

Визначення. Хвороба Крона з залученням ротової порожнини, стравоходу, шлунка і/або дванадцятипалої

DC40.2 Хвороба Крона тонкої кишки

DC40.3 Хвороба Крона червоподібного відростка

DC40.4 Хвороба Крона товстої кишки

DC40.5 Хвороба Крона анальної ділянки

DC40.6 Хвороба Крона тонкої і товстої кишок

DC40.7 Хвороба Крона місць анастомозу

DC40.Y Хвороба Крона іншої визначеної локалізації

DC40.Z Хвороба Крона з невизначеною локалізацією

DC41 Виразковий коліт

Визначення. Хронічне запальне захворювання невідомої етіології, яке постійно викликає виразки прямої і товстої кишок. Гістологічно запалення обмежене слизовою оболонкою.

DC41.2 Лівобічний виразковий коліт

DC41.3 Виразковий ректосигмоїдит

DC41.4 Виразковий проктит

DC41.Y Інший визначений виразковий коліт

DC41.Z Виразковий коліт, невизначений

DC42 Невизначений коліт

Визначення. Хронічне запальне захворювання товстої кишки, яке неможливо остаточно віднести ані до хвороби Крона, ані до виразкового коліту.

DC4Y Інші визначені запальні хвороби кишечнику

DC4Z Запальні хвороби кишечнику, невизначені



до обговорення

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

Губська Олена Юріївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ)



Ознайомлення лікарів з бета-версією 11-го перегляду Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) є важливим кроком інтеграції до міжнародної професійної медичної спільноти. Саме розділ 13, присвячений хворобам кишечника, на мій погляд, заслуговує особливої уваги. Ознайомлення та глибоке вивчення запропонованого документа дає змогу практикуючим лікарям «доторкнутися» до тих захворювань, діагностика яких все ще залишається складною. Це насамперед патологія тонкої кишки: виразки, медикаментозно-індуковані, токсичні, алергічні та мікроскопічні ентерити, важливим представником яких

є еозинофільний ентерит, мальабсорбція як відображення функціональних гастроінтестинальних порушень, включаючи непереносимість окремих нутрієнтів, синдром надмірного бактеріального росту, целіакія та тропічна спру, мікроскопічний коліт, хвороба Віппла, алергічні та харчові ураження слизової оболонки товстої кишки.

На жаль, незначна частота правильного діагностування патології тонкої кишки в Україні спричиняє хибне уявлення про кількість пацієнтів із нею та знижує настороженість лікарів щодо необхідності її цілеспрямованої діагностики. Цьому також сприяє недостатнє розуміння лікарями істинної широти спектра захворювань кишечника.

Хочу детальніше зупинитися на окремих особливостях розділу 13, які допоможуть лікарям отримати сучасні знання щодо діагностики та лікування пацієнтів із хворобами тонкої та товстої кишкок.

Важливими для лікарів-інтерністів є розділи, що відображають несприятливі наслідки традиційної фармакотерапії, — медикаментозно-індукований або токсичний ентерит (DF54.2) із зазначенням найпоширеніших причин виникнення останнього (застосування нестероїдних протизапальних, антибактеріальних, хіміотерапевтичних препаратів і вплив інших токсичних речовин) та медикаментозно-індукований коліт або проктит (DF84.4) із виділенням в іншу рубрику псевдомембранозного коліту (IA04.1).

Привертає увагу зростання частоти алергічних і пов'язаних із несприятливими харчовими впливами уражень тонкої та товстої кишок: алергічного або дієтичного ентериту (DF54.3), що виникають унаслідок алергічних захворювань, зокрема харчової алергії, та супроводжуються алергічними й еозинофільними (еозинофільний ентерит (DA54.32) реакціями; алергічного або дієтичного ентериту з еозинофільним колітом (DA82), проктитом. Подібні неалергічні (не-IgE-залежні) реакції слизової оболонки кишечника стали причинами формування окремих рубрик: DA54.33 — синдром ентероколіту, індукованого харчовим білком (переважно коров'ячим молоком, соєю, рисом, вівсом, різними сортами м'яса) та DA82.1 — проктит або коліт, індукований харчовим білком.

Традиційно окремо представлена целіакія (DA55) як найбільш вивчена патологія тонкої кишки, на жаль, недостатньо діагностована в Україні. Діагноз «несприйняття глютену без целіакії» як окрема форма харчової непереносимості злакових поки що не знайшов відображення в МКХ-11.

У класифікації виокремлені рубрики: кишкової мальабсорбції (DA56.1) як прояву ураження тонкої кишки; тонкокишкової мальабсорбції або ентеропатії зі втратою білка (DA56), мальабсорбції або непереносимості певних нутрієнтів (DA56.13). Саме для останньої рубрики — відокремленої від харчової алергії — виділена окрема позиція із зазначенням актуальності сучасної проблеми харчової непереносимості та її клінічних наслідків.

Синдром надмірного бактеріального росту (DA56.11) посідає окреме місце та за визначенням класифікації відображає клінічні прояви і стани, коли через знижений рух кишкового вмісту відбувається надлишковий ріст деяких нормальних кишкових бактерій, що призводить до діареї та мальабсорбції нутрієнтів.

Тропічна спру (DA56.12) з тропічною стеатореєю також залишається на окремій позиції, відображаючи актуальність проблеми ураження тонкої кишки з діареєю та мальабсорбцією нутрієнтів в осіб, які тривалий час перебувають у тропічних або субтропічних регіонах.

Класифікація хвороб товстої кишки є традиційною. У визначенні запальних хвороб кишечника зазначено, що «за однією з теорій патогенезу, у генетично схильних осіб імунна система слизової оболонки демонструє патологічну відповідь на антигени, які містяться у просвіті, зокрема дієтичні фактори та коменсальну мікрофлору». Це зумовлює виникнення певних нозологій — хвороби Крона (DC40), виразкового коліту (DC41) та невизначеного коліту (DC42) — хронічного запального захворювання товстої кишки, яке «неможливо остаточно віднести ні до хвороби Крона, ні до виразкового коліту».

Важливою для терапевтів ε рубрика DA72.1, присвячена розладам моторики товстої кишки, з актуальною підрубрикою DA72.2 «Запор унаслідок уповільненого транзиту».

Необхідності ретельного сучасного ендоскопічного дослідження із забором біоптатів слизової оболонки кишечника у хворих із припущенням патології кишечника потребує рубрика DA81 «Мікроскопічний коліт» із вже відомими лікарям підрубриками «Колагенозний коліт» і «Лімфоцитарний коліт». Продовжують цю тему усі рубрики розділу, пов'язані з необхідністю інтерпретації таких ендоскопічних знахідок, як ерозії, виразки, поліпи, хронічне запалення слизової оболонки тонкої і/або товстої кишки, усіх видів ентеро- та колопатій.

Сподіваюся, нова класифікація покращить розуміння лікарями широкого спектра проблем кишечника, з якими вони стикаються щоденно у своїй клінічній діяльності.

Передилата з будь—якого місяця! У кожсному відділенні «Укриошти»! За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ — XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОЛУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ HOMEP «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

HAIII CAŬT: www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газеми «Здоров'я України» з 2003 року



Т.А. Соломенцева, к. мед. н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Синдром раздраженного кишечника. Что нового в диагностике предлагает Римский консенсус IV пересмотра?

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одна из глобальных проблем медицины. Всемирная организация здравоохранения и ведущие научные медицинские сообщества прилагают значительные усилия в борьбе с этим заболеванием. Несмотря на активное изучение СРК в последние годы, знания об этиологии и патогенезе данного заболевания недостаточны, методы его диагностики несовершенны, а лечение малоэффективно.

Актуальность проблемы СРК обусловлена тем, что пациенты, подверженные данной патологии, — это лица молодого, трудоспособного возраста, который в среднем составляет 30-40 лет [2]. По данным статистики, СРК страдает один из десяти жителей планеты. С каждым годом количество больных увеличивается. Врачи разных специальностей, которые имеют дело с ведением больных с СРК, знают, с какими трудностями приходиться сталкиваться при лечении этой группы пациентов.

В настоящее время обсуждаются различные факторы, которые могут привести к возникновению СРК, однако конкретные причины развития этого заболевания до сих пор не установлены. В большинстве публикаций причины СРК связывают с психоэмоциональным стрессом, физическими нагрузками, переутомлением, изменением пищевых привычек, нарушением сна [8]. У женщин провоцировать СРК может изменение гормонального фона [11]. Нарушение нейрогуморальной регуляции моторики кишки и висцеральной чувствительности, наличие генетических факторов, изменение микробиоценоза кишки, иммунные нарушения являются основными механизмами, поддерживающими патологические реакции в организме больных с СРК. [4].

Клиническая симптоматика СРК очень вариативна, симптомы могут возникать периодически и не доставлять пациенту особого беспокойства, но в большинстве случаев субъективные симптомы достаточно интенсивные при скудных объективных данных, подтверждающих повреждение кишечника или других органов. Даже при длительном рецидивирующем течении заболевания органические изменения органов и тканей отсутствуют. Многолетние наблюдения за пациентами с СРК показали, что частота повреждений органов желудочнокишечного тракта (ЖКТ) и осложнений сопоставима с таковой у здоровых людей [17].

СРК — это заболевание, которое носит затяжной, рецидивирующий характер, его симптомы беспокоят больного на протяжении многих лет. Клинические проявления многообразны и малоспецифичны, что усложняет своевременную диагностику и проведение эффективной терапии. Для того чтобы исключить органическую патологию, пациентов с СРК зачастую подвергают многочисленным лабораторным и инструментальным исследованиям, в том числе инвазивным и дорогостоящим. Кроме того, эта группа пациентов является эмоционально нестабильной, характеризуется наличием различных фобий, высокой частотой необоснованных хирургических вмешательств [1].

Как выбрать правильную тактику в постановке диагноза СРК и назначениии эффективной терапии? Основным руководством по диагностике и лечению СРК, которое регламентирует действия врача при ведении больных с функциональной патологией, являются Римские критерии. На сегодняшний день в своей работе мы руководствуемся Римскими критериями IV пересмотра.

Первые Рекомендации по диагностике и лечению СРК были опубликованы в 1989 г. Документ, который был частью I Консенсуса по диагностике и лечению функциональных заболеваний ЖКТ, регламентировал диагностические и лечебные процедуры при лечении больных с СРК. Этот документ в дальнейшем получил название «Римские критерии». Из ведущих экспертов в области изучения функциональных заболеваний органов пищеварения была сформирована рабочая группа для работы над усовершенствованием диагностических критериев и методов лечения функциональных заболеваний ЖКТ, в том числе СРК.

За последние 28 лет наши знания о функциональных болезнях ЖКТ постоянно обновлялись и пополнялись благодаря усиленной работе ученых и клиницистов всего мира. Ее результатом стали последовательные Рекомендации по диагностике и лечению соответствующих заболеваний: Римские критерии II (1999) [18] и Римские критерии III (2006) [5].

С момента выхода последних Рекомендаций по лечению СРК (Римские критерии III) прошло более 10 лет. Фундаментальными достижениями в области изучения СРК была обусловлена необходимость пересмотра действующих, уже устаревших, рекомендаций. Новый документ — Римские критерии IV — впервые был представлен мировому гастроэнтерологическому сообществу в рамках Американской гастроэнтерологической недели в 2016 г. и в дальнейшем опубликован. [7]. Изменения, внесенные в этот документ, были приняты на основании результатов многих исследований по изучению СРК за последние 10 лет.

С опубликованием данного документа все мировое научное сообщество связывало большие ожидания в отношении понимания механизмов развития СРК, главным образом, предоставления более четких рекомендаций для постановки диагноза, объема обследования и выбора тактики лечения больных с различными вариантами СРК. Однако большинство мировых экспертов в области изучения функциональной патологии поддерживают мнение о том, что обновленные Римские критерии надлежащим образом не приблизили к решению проблемы диагностики и лечения СРК, поскольку остается много белых пятен и невыясненных вопросов, на которые, возможно, будут получены ответы в будущем.

А что же мы имеем на сегодняшний день? Новые Римские критерии IV, которые на протяжении нескольких последующих лет будут основным документом, определяющим тактику постановки диагноза и выбора методов лечения больных с СРК. Что нового привнес Римский консенсус IV в понимание СРК?

В новой редакции Римских критериев IV предлагается избегать использования термина «функциональный». Согласно современному определению функциональные желудочно-кишечные расстройства — это «расстройства взаимодействия кишечника и головного мозга». Изменение терминологии, по мнению экспертов, связано с тем, что термин «функциональный» является размытым, неопределенным, таким, который потенциально не отражает патогенез заболевания и может поразному интерпретироваться в разных регионах. На основании более поздних научных знаний, доказывающих взаимодействие многих патофизиологических факторов, участвующих в генерации расстройств при СРК, его определение было пересмотрено. В настоящей редакции функциональные желудочно-кишечные расстройства принято рассматривать как«нарушения взаимодействия между кишечником и головным мозгом (disorders of gutbrain interaction, DGBI)», что конкретно указывает на патофизиологические процессы, участвующие в развитии СРК. Эти заболевания определяются как группа расстройств, которые классифицированы по симптомам, связанным с любой комбинацией нарушений моторики, нарушением висцеральной гиперчувствительности, изменениями слизистой и иммунной функции, микробиоты кишечника и/или нарушением со стороны центральной нервной системы. Эксперты настоятельно рекомендуют исключить из медицинской терминологии слово «функциональный», однако понимают, что это займет некоторое время, но вместе с тем считают возможным использование термина «функциональный» в описании редких клинических случаев, например, для характеристики функциональной диареи для того, чтобы дифференцировать ее от подобных органических расстройств, до того момента, когда будет сформулировано более подходящее определение [6].

Римский консенсус IV внес изменения в диагностические критерии СРК, основанные на имеющихся доказательствах. Из новых диагностических критериев СРК исключено понятие «дискомфорт», поскольку проведенные исследования показали, что оно является неспецифическим определением, поэтому его употребления следует избегать при характеристике симптомов СРК. Кроме того, слово «дискомфорт» имеет разные



Т.А. Соломенцева

значения в разных языках, поэтому является неоднозначным термином, который не может использоваться для описания симптомов как среди врачей, так и среди пациентов [16].

Таким образом, теперь для характеристики клинических симптомов СРК используется только понятие «боль в животе». Согласно Римским критериям IV, боль должна присутствовать как минимум на протяжении одного дня в течение недели на протяжении предыдущих 3 мес. В клинических популяционных исследованиях большинство пациентов с СРК расценивают боль как один из основных симптомов[13], причем у большинства из них частота симптомов составляет >1 раза в неделю [19].

В Римском консенсусе III определено, что боль или дискомфорт в кишечнике должны сочетаться с двумя другими критериями, а именно – с изменением частоты и формы стула в соответствии с Бристольской шкалой. В Римском консенсусе IV эти диагностические критерии СРК претерпели незначительных изменений. В частности, боль в животе должна быть «связана с дефекацией», а не «уменьшаться после дефекации», так как это было сформулировано в предыдущей редакции Римских критериев. По мнению экспертов, такое изменение диагностических критериев является принципиально важным, поскольку подчеркивает тот факт, что значительная часть пациентов с СРК сообщает об увеличении боли во время и/или после дефекации. Кроме того, обращается внимание на то, что у некоторых пациентов боль может или увеличиваться, или оставаться без изменений [10].

Как и в предыдущей редакции, в Римских критериях IV СРК классифицирован на 4 основных подтипа в зависимости от преобладающей привычки кишечника и изменения консистенции стула, по Бристольской шкале: 1-й и 2-й тип — твердый комковатый стул, 6-й и 7-й тип — рыхлый водянистый стул, 3-й и 5-й тип — нормальный стул. В соответствии с этими характеристиками выделяют 4 типа СРК: с запорами (IBS-C), с диареей (IBS-D), смешанный вариант (IBS-M) и неклассифицируемый вариант (IBS-U).

Для определения консистенции стула рекомендуется использовать специальные двухнедельные дневники, в которых фиксируются характеристики ежедневного стула пациента. При этом особое внимание следует обратить на то, что в этот период больной не должен принимать лекарственные препараты, влияющие на моторику кишки и консистенцию кала. Для включения пациента с СРК в ту или иную группу следует учитывать все дни, по крайней мере, с одним случаем, когда стул не соответствовал норме (по Бристольской шкале, 1-й и 2-й тип или 6-й и 7-й тип). Дни с единственной дефекацией с нормальной консистенцией стула (по Бристольской шкале, 3-й и 5-й тип) не учитываются.

Полтипы СРК в основном классифицируются в ветствии с преобладающей привычкой кишечника [12]. В Римском консенсусе IV также используется 25-процентное ограничение для определения подтипов СРК, однако в новой редакции Римского консенсуса для расчета следует учитывать только дни с ненормальным состоянием стула (>25% испражнений). В предыдущей редакции Римского консенсуса III 25-процентный порог определялся на основании общего количества дефекаций, независимо от характеристик стула. Как было указано выше, выделяют 4 подтипа СРК: с запором – >25% жесткого стула и >25% жидкого стула; с диареeй - >25% жидкого стула и >25% твердого стула; смешанный вариант — <25% жидкого стула и >25% твердого стула; неклассифицируемый вариант - >25% жидкого стула и >25% твердого стула.

Другие симптомы СРК, такие как вздутие живота, различные диспепсические расстройства, могут присутствовать у больных с СРК, однако основными диагностическими критериями остаются боль в животе и нарушение стула.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

В Римский консенсус IV включена новая глава «Микросреда кишечника и функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта». Появление этого раздела свидетельствует об увеличении количества научных данных, подтверждающих роль микробиоты в развитии СРК [15]. В данном разделе описана взаимосвязь между диетой, кишечными инфекциями, взаимодействием микроорганизмов с организмом хозяина, включая иммунные и метаболические реакции. Подчеркивается, что эти факторы могут влиять на слизистую оболочку кишечника, не только вызывая нарушение проницаемости кишечного барьера и способствуя бактериальной транслокации, но при нарушении проницаемости могут усиливать сигнализацию от просвета к нервным и иммунным путям, что, как правило, выражается в проявлении функциональной желудочнокишечной симптоматики [14].

В раздел, посвященный диагностике СРК, также внесены незначительные изменения. Как хорошо известно клиницистам, согласно рекомендациям Римского консенсуса III, диагноз СРК устанавливался на основании «типичных клинических симптомов». Таким образом, наличие диагностических критериев СРК и отсутствие симптомов тревоги были основанием для установления диагноза СРК. Однако от такого подхода на сегодняшний день отказалось много врачей, так как клиническая практика показала, что симптомы СРК неспецифичны и «под маской» СРК могут протекать другие заболевания, которые требуют совсем иного лечения. Все больше представителей медицинского сообщества настаивают на том, что диагноз СРК должен быть диагнозом исключения, который может быть установлен только после всестороннего обследования пациента и исключения других заболеваний [9].

В новом Римском консенсусе IV также сделан упор на клиническую диагностику с минимальным набором диагностических процедур, однако при этом подчеркивается, что диагноз СРК следует устанавливать в несколько этапов с использованием совокупности новых диагностических критериев и проведением ограниченного количества дополнительных тестов в зависимости от наличия определенных симптомов заболевания. Так, говорится о том, что большая часть больных, симптомы которых соответствуют новым диагностическим критериям СРК и которые не сообщают о симптомах тревоги, не должны подвергаться большому количеству диагностических процедур и им может быть установлен диагноз СРК. Наличие нетипичных жалоб и объективных симптомов, свидетельствующих о наличии органического заболевания, при обследовании больного с предположительным диагнозом СРК может быть основанием для проведения дальнейшего обследования. Однако количество диагностических процедур должно быть минимальным.

В новой редакции Римских критериев обращается внимание на то, что клинические симптомы, характерные для СРК, могут быть схожими с симптомами органических заболеваний кишечника, таких как целиакия, непереносимость лактозы и фруктозы, микроскопический колит, воспалительные заболевания кишечника и др. Для того чтобы исключить данные заболевания, можно провести необходимые «ограниченные» диагностические процедуры. В частности, предполагается проведение таких малоинвазивных диагностических процедур, как определение уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка, что позволит исключить воспалительные заболевания кишечника. При подозрении на целиакию возможно определение серологических маркеров, и только после их выявления для подтверждения диагноза необходимо проводить гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Для установления лактазной недостаточности и непереносимости фруктозы может быть использован дыхательный тест [3].

Колоноскопию следует проводить пациентам возрастной категории старше 50 лет, которые обратились с клиническими признаками СРК при наличии «симптомов тревоги», наследственной предрасположенности к колоректальному раку. Биопсию слизистой оболочки кишечника проводят в случае необходимости при подозрении на колоректальный рак или воспалительные заболевания кишечника, но она может быть полезной для исключения микроскопического колита.

В то же время проведение диагностических процедур жестко не регламентируется. Определенных обоснованных критериев и четкого руководства по проведению дополнительного диагностического обследования больного с СРК не существует. На этом основании можно сделать вывод о том, что при постановке диагноза и ведении пациента с СРК следует учитывать особенности клинического течения заболевания. При рефрактерности к лечению и наличии нетипичных симптомов всетаки необходимо проведение дополнительных диагностических исследований для того, чтобы исключить органические заболевания. Своевременная диагностика и выбор правильной тактики лечения больных с СРК во многом зависят от профессионального опыта врача и рационального использования последних клинических рекомендаций.

Литература

- Allescher H.D., Storr M. Irritable bowel syndrome a rhinitis of the gut? Gastroenterology 2011; Apr 21.
- American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009: 104: S1.
- Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C. et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016: 150: 1305-1318.
- Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. New England Journal of Medicine 2012; 367(17): 1626-1635.
- Drossman D.A., Corazziari E., Delvaux M. et al. Rome III Committees. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3. McLean: Degnon Associates: 2006.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology 2016; 150: 1262-1279.
- Drossman D.A. History of functional gastrointestinal symptoms and disorders and chronicle of the Rome Foundation. In: Drossman D.A., Chang L.C., Kellow W.J., Tack J., Whitehead W.E. The Rome IV Committees, eds. Rome IV functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. Volume I. Raleigh, NC: The Rome Foundation 2016: 549-576.
- Heitkemper M.M., Cain K.C., Deechakawan W., Poppe A., Jun S.E., Burr R.L., Jarrett M.E. Anticipation of public speaking and sleep and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology and Motility. 2012; 24(7): 626-e271.
- Layer P., Andresen V., Pehl C. et al. Guideline irritable bowel syndrome: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metaboloc Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). Z. Gastroenterol 2011: 49: 237-9.
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Rome IV Committees, editor. Bowel Disorders. In: Drossman D.A., Chang L.C., Kellow W.J., Tack J., Whitehead W.E., editors. Rome IV functional gastrointestinal disorders – disorders of gutbrain interaction. II. Raleigh, NC: The Rome Foundation; 2016. 967-1057.
- Jarrett M.E., Robert J. et al. Conditioned Pain Modulation in Women with Irritable Bowel Syndrome. Biol Res Nurs. Author manuscript; available in PMC2015 Oct 1. Published in final edited form as: Biol Res Nurs. 2014 Oct; 16(4): 368-377.
- Palson O., van Tilburg M.A., Simren M. et al. Population prevalence of Rome IV and Rome III irritable bowel syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). Gastroenterology 2016; 150: S739-S740.
- Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A. et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. Gastroenterology. 2016; 150: 1481-1491.
- Piche T. Tight junctions and IBS the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? Neurogastroenterol Maril 2014; 26: 296-302
- 15. Quigley E.M., Barbara G., Feinle-Bisset C. et al. The intestinal microenvironment an functional gastrointestinl disorders. In: Drossman D.A., Chang L.C., Kellow W. J., Tack J., Whitehead W.E. The Rome IV Committees, eds. Rome IV functional gastrointestinal disorders disorders of gut-brain interaction. Volume I. Raleigh, NC: The Rome Foundation 2016: 179-247.
- Spiegel B.M., Bolus R., Agarwal N. et al. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32: 1275-1291.
- Spiller R., Thompson W. Rome Foundation Diagnostic Algorithms. Am J Gastroenterol 2010; 105: 775-785.
- 18. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999; 45 (Suppl. 2): II43-II47.
- Whitehead E.E., Palsson O.S., Sperber A. et al. The Rome IV Committees, editor. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaires. In: Drossman D.A., Chang L.C., Kellow W.J., Tack J., Whitehead W.E., editors. Rome IV diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians. Raleigh, NC: The Rome Foundation; 2016;43-92.



Здоров'я України на нашому саймі мовна версія всіх номерів медичної газеми «Здоров'я України»: загальномераневшичні ма всі мематичні номери

Неалкогольная жировая болезнь печени: что нового?



18-19 марта 2017 года в г. Вашингтоне состоялась научная конференция «Новые тенденции в изучении неалкогольной жировой болезни печени» (Emerging Trends in Non-alcoholic Fatty

Liver Disease), организованная Американской ассоциацией по изучению печени (AASLD). В работе этого профессионального форума

принимали участие преимущественно ученые-гепатологи и практикующие врачи из Соединенных Штатов Америки, а также Европы. В числе ключевых тем, активно обсуждавшихся на конференции, были клинико-эпидемиологические характеристики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на современном этапе, роль в развитии этого заболевания дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и кишечного дисбиоза, риск появления сердечно-сосудистых осложнений и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с НАЖБП, а также различные аспекты неинвазивной диагностики и современного комплексного лечения данного заболевания.

Украину на конференции представляла постоянный член AASLD, президент Украинской печеночной фундации (ULF), заведующая гастроэнтерологическим отделением медицинской компании Ilaya, кандидат медицинских наук (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца) Элина Георгиевна Манжалий, которая любезно поделилась с нашими читателями эксклюзивной научной информацией и последними данными исследований, озвученных ведущими зарубежными экспертами в рамках этого интересного мероприятия.



Работу конференции торжественно открыли президент AASLD, доктор медицины Кит Линдор (Keith D. Lindor) и вице-президент по исследованиям Inova Health System Center for Integrated Research, магистр общественного здравоохранения, член AASLD, доктор медицины Зобаир Юносси (Zobair M. Younossi).



Затем Зобаир Юносси выступил с первым программным докладом, в котором были рассмотрены клинические, эпидемиологические, социальные и экономические аспекты НАЖБП у отдельных пациентов и в обществе в целом. Он подчеркнул, что в настоящее время НАЖБП признана одной из наиболее частых причин развития хронической па-

тологии печени во всем мире. При этом у большинства пациентов НАЖБП характеризуется бессимптомным течением и диагностируется случайно при обследовании по другому поводу. Эпидемиологические исследования, проводившиеся на протяжении последних 20 лет, предоставили значимые доказательства роста распространенности НАЖБП во всем мире, а также подчеркнули более весомую, чем считалось ранее, роль этого заболевания в развитии цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Так, в недавно выполненном под руководством докладчика метаанализе (Z.M. Younossi et al., 2016) было выявлено, что глобальная распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% доверительный интервал – ДИ – 22,10-28,65); при этом наиболее высокая распространенность заболевания отмечается в странах Ближнего Востока (32%) и Южной Америки (31%), а самая низкая – в Африке (14%). Кроме того, : НАЖБП стабильно ассоциирован ряд метаболических сопутствующих нарушений: в частности, данные этого метаанализа продемонстрировали высокую распространенность среди пациентов с НАЖБП ожирения (51,34%, 95% ДИ 41,38-61,20), сахарного диабета 2 типа (22,51%, 95% ДИ 17,92-27,89), гиперлипидемии (69,16%, 95% ДИ 49,91-83,46), гипертензии (39,34%, 95% ДИ 33,15-45,88) и метаболического синдрома (42,54%, 95% ДИ 30,06-56,05).

Особый интерес представляет наблюдение, что распространенность НАЖБП может варьировать в зависимости от этнической принадлежности, а также страны происхождения пациента. Так, выявлено, что в США НАЖБП более распространена у американцев мексиканского происхождения по сравнению с лицами европеоидной и негроидной расы (М. Lazo et al., 2013). Важно отметить, что внутри данной этнической группы также существуют различия в зависимости от страны происхождения (S. Saab et al., 2016; М.W. Fleischman

еt al., 2014): у латиноамериканцев мексиканского происхождения распространенность НАЖБП достоверно превышает таковую у латиноамериканцев из Доминиканской Республики и Пуэрто-Рико. Также большинство полученных к настоящему времени данных свидетельствуют о том, что наибольший риск прогрессирования НАЖБП имеют пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Тем не менее недавние данные указывают на то, что у некоторых пациентов с изначально имевшимся НАСГ и фиброзом заболевание может регрессировать, а у незначительной части пациентов с НАЖБП без НАСГ таковой может развиваться впоследствии (S. McPherson et al., 2015).

Недавний метаанализ показал, что общая скорость прогрессирования фиброза и средняя ежегодная скорость прогрессирования фиброза при НАСГ составляли 40,76% (95% ДИ 34,69-47,13) и 0,09 (95% ДИ 0,06-0,12) соответственно (Z.M. Younossi et al., 2016). Было также четко продемонстрировано, что у пациентов с ЦП, связанным с НАСГ, повышен риск развития ГЦК (Z.M. Younossi et al., 2015). Тот же метаанализ показал, что частота развития ГЦК среди пациентов с НАЖБП составила 0,44 на 1000 человеко-лет (диапазон 0,29-0,66). Интересно, что ряд последних данных свидетельствуют о том, что ГЦК может развиваться у пациентов с НАЖБП без цирроза (R.B. Perumpeil et al., 2015).

НАЖБП и ее осложнения могут также приводить к увеличению смертности, связанной с заболеваниями печени, а также общей смертности. Показатели смертности, связанной с заболеваниями печени, и общей смертности среди больных с НАЖБП составляли 0,77 на 1000 (диапазон 0,33-1,77) и 11,77 на 1000 человеко-лет (диапазон 7,10-19,53), среди пациентов с НАСГ — 15,44 на 1000 (диапазон 11,72-20,34) и 25,56 на 1000 человеко-лет (диапазон 6,29-103,80) соответственно.

Более того, ряд клинических и патологических характеристик, выявляемых при биопсии печени, позволяют прогнозировать долгосрочные исходы у пациентов с НАЖБП. Так, с клинической точки зрения, сахарный диабет 2 типа независимо ассоциируется со смертностью среди пациентов с НАЖБП (Z.M. Younossi et al., 2013; М. Stepanova et al., 2013; N. Hossain et al., 2009). Гистологически наличие значимого фиброза также независимо ассоциируется со смертностью у пациентов с НАЖБП (Р.С. Dulai et al., 2017; М. Ekstedt et al., 2013; Р. Angulo et al., 2013; Z.M. Younossi et al., 2011).

Наконец, важно помнить о том, что у пациентов с НАЖБП отмечается высокая распространенность метаболического синдрома, и развитие НАЖБП часто рассматривается как его клиническая манифестация со стороны печени. Фактически наличие метаболического синдрома у пациентов с НАЖБП является независимым предиктором смертности от всех причин, смертности, связанной с заболеваниями печени, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Что же касается исходов, о которых сообщают непосредственно пациенты, то было продемонстрировано, что НАЖБП приводит к значимому ухудшению качества жизни (в том числе связанного со здоровьем) по сравнению с другими хроническими заболеваниями печени (A. Afendy et al., 2009; K.S. Chawla et al., 2016; P. Golabi et al., 2016). Недавно созданная экономическая модель поэтапного развития НАЖБП показала, что это заболевание может иметь место более чем у 64 млн жителей США, а ежегодные прямые медицинские затраты на его лечение составляют примерно 103 млрд долларов США (1613 долларов на 1 пациента в год). В четырех странах Европы (Германия, Франция, Италия и Великобритания), согласно расчетам в рамках данной модели, проживает около 52 млн человек с НАЖБП, а ежегодные затраты на их лечение составляют около 35 млрд евро (от 354 до 1163 евро на 1 пациента). При этом наиболее высокие затраты на лечение характерны для пациентов с НАЖБП в возрасте 45-65 лет (Z.M. Younossi et al., 2016).



Член AASLD, руководитель Отдела гастроэнтерологии и гепатологии школы медицины Файнберга Северо-Западного университета (Чикаго), доктор медицины Мэри Ринелла (Mary E. Rinella) продолжила в своем докладе тему причин смертности пациентов с НАЖБП. Она подчеркнула, что для пациентов с НАЖБП характерны повы-

шенные показатели общей смертности, при этом наиболее часто причинами смерти данной категории больных выступают сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования (М. Ekstedt et al., 2006; М. Stepanova et al., 2013). Наличие фиброза печени, подтвержденного данными биопсии, ассоциируется с наиболее высокими показателями смертности от заболеваний печени, и этот риск повышается по мере увеличения степени фиброза (Р. Angulo et al., 2015; M. Ekstedt et al., 2015). Наличие метаболического синдрома также позволяет идентифицировать пациентов с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности (Z.M. Younossi et al., 2013; A.J. Karajamaki et al., 2017). НАСГ независимо ассоциирован с повышенной частотой развития атеросклероза, а также патологических структурно-функциональных изменений со стороны сердца, которые обусловлены атерогенной дислипидемией и провоспалительными процессами. Все больше доказательств свидетельствуют о том, что пациенты, которым была выполнена трансплантация печени по поводу НАСГ-ассоциированного ЦП, имеют повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после операции независимо от традиционных факторов кардиального риска.

Злокачественные новообразования также являются важной причиной смертности пациентов с НАЖБП. Ежегодная частота развития ГЦК у пациентов с НАЖБП ниже, чем, например, у пациентов с вирусным гепатитом С, однако ввиду высокой распространенности

ГЕПАТОЛОГІЯ СВІТОВИЙ КОНГРЕС

НАЖБП в популяции сегодня это заболевание занимает 3-е место в этиологической структуре ГЦК в США. В большинстве случаев ГЦК развивается у пациентов с НАЖБП пожилого возраста и ассоциируется с низкой выживаемостью. Практикующим врачам важно понимать, что связанная с НАЖБП ГЦК может развиваться и при отсутствии ЦП (В. Mohamad et al., 2016). В настоящее время основные усилия направлены на разработку и тестирование эффективных фармакологических вмешательств, способных устранять НАЖБП или останавливать дальнейшее прогрессирование заболевания.

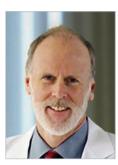
Доктор медицины из Университета Турина (Италия) Элизабетта Бугианези (Elisabetta Bugianesi) подробно раскрыла в своем докладе современные представления о развитии ГЦК у пациентов с НАЖБП. Она отметила, что в настоящее время ГЦК является наиболее распространенной формой рака печени, и показатели заболеваемости этой онкологической патологией далеки от снижения, несмотря на достижения в терапии пациентов с вирусными гепатитами и алкогольной болезнью печени. Сегодня эти известные факторы риска замещаются другими факторами - в первую очередь такими, как ожирение, сахарный диабет 2 типа и НАЖБП. Все эти заболевания ассоциированы с повышенным риском развития первичного рака печени, в частности ГЦК. Ожирение вносит весомый вклад в общее бремя ГЦК как само по себе, так и в качестве кофактора, что убедительно подтверждается несколькими масштабными эпидемиологическими исследованиями (Е.Е. Calle et al., 2003; S.C. Larsson, A. Wolk, 2007). Помимо самого индекса массы тела (ИМТ) как такового, увеличение массы тела во взрослом возрасте способствует повышению риска развития ГЦК в 2,5 раза: он повышается на 17% для лиц с избыточной массой тела и на 89% для лиц с ожирением, при этом среднее повышение риска составляет 24% на каждые $5 \, \text{кг/м}^2 \, \text{увеличения ИМТ (S.C. Larsson, A. Wolk,}$ 2007). Тот вклад, который вносит в повышение риска развития ГЦК сахарный диабет 2 типа, по-видимому, не зависит от наличия или отсутствия ожирения. У пациентов с сахарным диабетом риск развития ГЦК повышен в среднем в 2-3 раза. Поэтому большинство современных руководств поддерживают практику осуществления индивидуального онкологического наблюдения за пациентами с НАЖБП, в особенности за пациентами с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Хотя снижение массы тела в целом может уменьшить риск развития осложнений, связанных с ожирением, неизвестно, способна ли эта мера предотвратить развитие ГЦК или остановить ее прогрессирование. Лучшее понимание молекулярных механизмов, приводящих к развитию НАСГ и ГЦК у пациентов с НАЖБП, очевидно, позволит обнаружить новые мишени для терапевтических и профилактических вмешательств. Между тем в настоящее время лучшим и, вероятно, единственным эффективным вмешательством, позволяющим решить эту растущую проблему, является первичная профилактика ожирения и НАЖБП посредством повышения общественной осведомленности о ней и реализации соответствующих просветительских программ.

Значительный интерес участников конференции вызвал доклад доктора медицины из Университета Болоньи (Италия) Джулио Марчесини (Giulio Marchesini), посвященный взаимосвязи НАЖБП и метаболического синдрома (МС). Он напомнил о том, что НАЖБП активно связывают с МС с момента первого описания данной патологии печени, и это подкрепляется эпидемиологическими данными и наличием общих патогенетических механизмов, в частности инсулинорезистентности. Для пациентов со стеатозом печени независимо от степени тяжести заболевания характерна высокая распространенность висцерального ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и гипертензии (G. Marchesini et al., 2003). Инсулинорезистентность при НАЖБП преимущественно носит периферический характер. Наличие инсулинорезистентности и нескольких характерных критериев МС повышает риск развития НАСГ и прогрессирования заболевания.

В ходе экспериментальных и клинических исследований последних лет была всесторонне изучена роль стеатоза печени в развитии метаболических заболеваний, и сейчас накопление жира в печени рассматривается как фактор, способствующий возникновению других нарушений метаболизма. Накопление жира в печени тесно связано с неполноценным угнетением продукции глюкозы в печени (печеночная инсулинорезистентность), что приводит к гипергликемии, стимулирует гиперинсулинемию и по сути является первым шагом к дальнейшему развитию сахарного диабета 2 типа. В недавно опубликованном обзоре литературы, оценивавшем ассоциацию между НАЖБП и характеристиками МС, было выявлено 28 лонгитудинальных исследований, результаты которых предоставили доказательства того, что НАЖБП является фактором риска развития сахарного диабета. Также было проанализировано 19 дополнительных долгосрочных исследований, которые свидетельствовали о том, что НАЖБП представляет собой фактор риска развития MC (A. Lonardo et al., 2015).

Таким образом, НАЖБП выступает специфическим предиктором метаболических нарушений и независимым предиктором инсулинорезистентности, т.е. является общей «почвой», ассоциированной с характерными признаками МС. При НАЖБП важным механизмом, способствующим развитию сахарного диабета, служит также накопление жира в поджелудочной железе, часто наблюдающееся у пациентов с МС и тесно связанное инсулинорезистентностью (N.S. Patel, 2013). Отложение жира в нежировых тканях вызывает липотоксичность, также возникающую в островковых клетках (R.H. Unger, 2002); накопление жира в поджелудочной железе приводит к ухудшению функции бетаклеток, что является обязательным этапом при прогрессировании преддиабета в сахарный диабет. Независимо от первоначальной причины, запустившей развитие НАЖБП и/или МС, любая попытка предотвратить или излечить НАЖБП должна начинаться с модификации образа жизни, включая здоровые привычки питания и умеренную физическую активность, способствующие уменьшению инсулинорезистентности и/или ожирения.



Тему инсулинорезистентности при НАЖБП продолжил рассматривать член AASLD, доктор медицины из Университета Сент-Луиса (США) Брент Нойшвандер-Тетри (Brent A. Neuschwander-Tetri). Он отметил, что инсулинорезистентность не только часто ассоциируется с НАЖБП (а также с ожирением, сидячим образом жизни, нарушени-

ями кишечной микробиоты и хроническим воспалением), но и является потенциальной терапевтической мишенью при лечении НАСГ. Инсулинорезистентность определяется как нарушение инсулин-опосредованной передачи сигналов на клеточном уровне, и последствия этого варьируют в зависимости от конкретной ткани и ее физиологического ответа на инсулин (S. Schenk et al., 2008). В исследованиях на животных и у людей было продемонстрировано, что инсулинорезистентность в жировой ткани, вероятно, является основным фактором, стимулирующим развитие НАСГ (R. Lomonaco et al., 2012). Здоровая жировая ткань отвечает на воздействие инсулина посредством ингибирования липолиза накопленных триглицеридов, и тем самым предотвращается высвобождение жирных кислот в кровоток в постпрандиальном периоде. При нарушении инсулин-опосредованной передачи сигналов в клетках жировой ткани липолиз не угнетается в полной мере, жирные кислоты высвобождаются в кровь и захватываются клетками печени, где они могут в дальнейшем способствовать формированию системной инсулинорезистентности и липотоксическому повреждению гепатоцитов.

Что же касается коррекции инсулинорезистентности, то в настоящее время четко установлено, что физические упражнения улучшают ответ на инсулин во всех тканях человеческого организма, и поэтому их регулярное выполнение остается основной рекомендацией по модификации образа жизни у пациентов с НАСГ и другими компонентами МС.

пролифератором Активируемый пероксисом рецептор-ү (РРАКү) был идентифицирован как мишень для лечения сахарного диабета. Лиганды РРАР были оценены в нескольких клинических исследованиях при НАСГ. Они доказанно улучшают дифференцировку адипоцитов и повышают чувствительность к инсулину (R. Muniyappa et al., 2008). В этих исследованиях у пациентов с НАСГ отмечался гистологический эффект, однако при этом в качестве частого побочного явления наблюдалась прибавка массы тела, что, скорее всего, связано с усилением дифференциации адипоцитов.

Печеночную резистентность к инсулину можно улучшить путем назначения метформина. Хотя этот подход имеет явные преимущества в контроле уровня глюкозы в крови, в контролируемых исследованиях не было показано, что препарат благоприятно влияет на течение НАСГ. Это свидетельствует о том, что резистентность к инсулину в печени, по-видимому, не является непосредственной причиной развития НАСГ.



Доктор медицины из Госпиталя Сент-Антуана (Франция) Лоуренс Серфати (Lawrence Serfaty) в своем выступлении акцентировал внимание на том, что наряду с другими компонентами МС у пациентов с НАЖБП часто имеют место нарушения липидного обмена. Дислипидемия у пациентов с НАЖБП является атерогенной и характеризу-

ется увеличением уровней сывороточных триглицеридов, аполипопротеина В и липопротеинов низкой плотности, тогда как уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке снижается (E.K. Speliotes et al., 2010; A.P. Defilippis et al., 2013). Патогенез дислипидемии при НАЖБП связан с гиперпродукцией в печени липопротеинов очень низкой плотности и дисрегулированным клиренсом липопротеинов из кровотока (M.R. Taskinen et al., 2011). Связанный с инсулинорезистентностью чрезмерный печеночный липогенез способствует развитию гипертриглицеридемии и снижению уровня липопротеинов высокой плотности, которые ассоциированы с высоким содержанием жира в печени (R.M. Krauss et al., 2004; M. Adiels et al., 2006). В случае с НАЖБП существует дисбаланс в сторону повышения уровня свободных жирных кислот, обусловленный избыточным потреблением жиров, усилением липогенеза de novo и липолиза с последующим высвобождением свободных жирных кислот. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти пациентов с НАЖБП, лечение дислипидемии играет ключевую роль в ведении данной категории больных. Помимо изменений образа жизни, пациентам с дислипидемией, ассоциированной с НАЖБП, рекомендуется назначение гиполипидемических препаратов. При этом препаратами первой линии являются статины; они не характеризуются повышенным риском серьезной гепатотоксичности у пациентов с НАЖБП в сравнении с пациентами без данной патологии. На сегодняшний день единственным статином, который продемонстрировал способность снижать сердечно-сосудистую смертность у пациентов с НАЖБП, является аторвастатин (V.G. Athyros et al., 2010). Для лечения гипертриглицеридемии целесообразно назначать фибраты и омега-3 жирные кислоты, при этом последние характеризуются хорошей переносимостью и потенциальной способностью улучшать течение заболевания печени.



Доктор медицины из Университетского госпиталя Женевы (Швейцария) Франческо Негро (Francesco Negro) рассмотрел в своем докладе аспекты тесной взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и НАЖБП. Он напомнил, что для пациентов с НАЖБП характерен высокии риск наличия одного или оо лее критериев MC – т.е. сахарного

диабета 2 типа (22%), артериальной гипертензии (39%), ожирения (51%) и гиперлипидемии (69%) (Z.M. Younossi et al., 2016). Метаанализ, в ходе которого было оценено 27 перекрестных исследований, продемонстрировал, что НАЖБП ассоциируется с несколькими сердечнососудистыми патологическими изменениями, включающими увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, повышенную артериальную жесткость и повышенную кальцификацию коронарных артерий (Е.Т. Oni et al., 2013). Эти результаты согласуются с данными хорошо известного Фремингемского исследования: НАЖБП ассоциирована с субликлиническими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, независимо от других метаболических изменений. Что же касается долгосрочных исходов, то анализ естественного

Продолжение на стр. 58.

Неалкогольная жировая болезнь печени: что нового?

Продолжение. Начало на стр. 56.

течения НАЖБП показывает, что пациенты умирают преимущественно от сердечно-сосудистых осложнений, нескольких форм рака, и лишь за ними в структуре причин смертности следуют непосредственно заболевания печени, такие как ГЦК и декомпенсированный ЦП (А. Lonardo et al., 2016). При этом основным предиктором повышенной смертности является фиброз печени (Р. Angulo et al., 2015; D. Kim et al., 2013), а не сам по себе факт обнаружения НАЖБП при УЗИ. У таких пациентов весьма полезным для прогнозирования риска смерти (преимущественно от сердечно-сосудистых событий) оказывается определение неинвазивных маркеров фиброза.

Некоторые недавно выявленные генетические факторы, по-видимому, также влияют на риск сердечнососудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП. Однако, несмотря на огромное количество исследований по этой теме, отсутствует четкое понимание патогенетической связи между НАЖБП и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Было высказано предположение, что тяжесть НАЖБП, специфические сывороточные липидные профили, повышенное производство активных форм кислорода, резистентность к инсулину и хронический, провоспалительный, фиброгенный и тромбофильный статус играют роль в патогенезе сосудистых изменений, происходящих у пациентов с НАЖБП. С целью снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП международные руководства рекомендуют им в первую очередь кардинально изменить образ жизни, т.е. снизить массу тела, изменить макронутриентный состав рациона и повысить физическую активность. Поскольку фиброз печени выступает предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НАЖБП, у определенных популяций пациентов могут иметь место благоприятные эффекты от принятых мер, способствующих уменьшению фиброза, в частности бариатрических операций и интенсивных физических нагрузок. Вместе с тем клиническое ведение пациентов с НАЖБП и высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы должно учитывать все сопутствующие классические факторы риска и осуществляться в рамках интегральной мультидисциплинарной программы.



О роли жировой ткани в развитии НАЖБП рассказал в своем выступлении доктор медицины из Института кардиометаболизма и питания (ICAN, Париж) Влад Ратциу (Vlad Ratziu). Ожирение является установленным фактором риска развития многочисленных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, гипертензия, ишемическая

болезнь сердца, НАЖБП и рак. При этом важной детерминантой риска является анатомическое распределение жировых отложений. Французский физиолог Жан Вагю (Jean Vague) впервые ввел различие между андроидным ожирением, при котором жировая ткань накапливается преимущественно в области туловища и верхней части тела, и гиноидным ожирением, при котором жировые отложения локализованы в основном в нижней части туловища и на бедрах. Андроидное ожирение ассоциировано с высоким кардиометаболическим риском, а гиноидное, напротив, характеризуется гораздо меньшим риском осложнений. У пациентов с андроидным ожирением отмечается избыточное накопление висцеральной жировой ткани и подкожного жира в области туловища. Одним из объяснений связи между висцеральным ожирением и кардиометаболическими осложнениями (в частности, инсулинорезистентностью) является так называемая портальная гипотеза, которая базируется на демонстрации повышенной липолитической активности адипоцитов висцеральной жировой ткани с прямой доставкой свободных жирных кислот в печень через портальную вену. Другая, не взаимоисключающая

гипотеза отводит основную роль воспалительному состоянию, ассоциированному с накоплением висцерального жира и преимущественно обусловленному воспалительной клеточной инфильтрацией и секрецией адипоцитокинов (S.P. Weisberg et al., 2003). Многие исследования пришли к заключению о том, что воспаление жировой ткани в основном обусловлено активацией макрофагов, являющейся условием развития НАСГ (C. Duval et al., 2010). Роль жировой ткани в патогенезе НАЖБП была документально зафиксирована у пациентов с ожирением, а также у лиц с НАЖБП, но без ожирения и сахарного диабета. Резистентность к инсулину в жировой ткани стойко ассоциирована с увеличением содержания жира в печени, дислипидемией и повышением уровня сывороточных аминотрансфераз, а также с усилением фиброза печени. Динамические исследования показали, что в ответ на употребление пищи с высоким содержанием жиров у пациентов с НАСГ отмечается формирование более проатерогенного липопротеинового профиля, более выраженная провоспалительная адипоцитокиновая реакция и более значительное повышение уровня суррогатных маркеров апоптоза гепатоцитов, чем у пациентов с простым стеатозом печени. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция жировой ткани характеризуется неадекватной реакцией адипоцитокина на потребление жира, которая может играть ключевую роль в повреждении печени и развитии кардиометаболических осложнений. Современная парадигма заключается в том, что при НАЖБП метаболический эффект ожирения в большей мере связан с тяжестью дисфункции жировой ткани, чем с выраженностью самого ожирения. Это подтверждается данными о том, что ослабление резистентности к инсулину в жировой ткани с помощью пиоглитазона тесно связано с гистологическим улучшением при НАСГ.



Доктор медицины Кэтлин Кори (Kathleen E. Corey) из Массачусетского госпиталя (Бостон, США) осветила в своем докладе вопрос о взаимосвязи между изменениями микробиома кишечника и НАЖБП. Она сообщила, что в настоящее время в желудочно-кишечном тракте человека обнаружено свыше 100 трлн микробов более чем 28 таксономиче-

ских типов и 1000 видов. Кишечная микробиота выполняет множество важнейших функций, в том числе отвечает за синтез витаминов, ферментацию пищи, поддержание функционирования иммунной системы и защиту от патогенов, а также метаболизм лекарственных средств.

В микробиоте кишечника человека доминируют четыре таксономических типа (Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes и Firmicutes) и три подтипа — так называемые энтеротипы, включающие Bacteroides, Prevotella и Ruminococcus. Энтеротипы не зависят от многих демографических факторов (в том числе от пола и ИМТ) и определяются в основном составом рациона, включая содержание белка или животного жира. Дисбиоз определяется как дисбаланс микробиоты кишечника, который может способствовать развитию ряда патологических состояний, включая воспалительные заболевания кишечника, а также кардиометаболические патологические состояния, такие как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и НАЖБП.

Дисбиоз может способствовать развитию НАЖБП посредством нескольких механизмов.

- 1. Дисбиоз может приводить к более высокой степени абсорбции моносахаридов, способствуя синтезу *de novo* свободных жирных кислот и продукции триглицеридов в печени.
- 2. Микробная ферментация может привести к эндогенной выработке алкоголя.
- 3. Микробные эндотоксины могут вызывать хроническое воспаление (посредством передачи сигналов CD14-TLR4) и приводить к активации клеток Купфера.

4. Модуляция метаболизма желчных кислот микроорганизмами кишечника также может способствовать развитию НАЖБП.

Исследования по изучению НАЖБП у людей предоставили значительный объем новых данных о роли микробиома в развитии НАЖБП. Так, несколько исследований продемонстрировали, что синдром избыточного бактериального роста более распространен у пациентов с НАСГ, что, возможно, обусловлено повышенными уровнями фактора некроза опухоли, эндотоксемией, повышенной продукцией эндогенного алкоголя и повышенной кишечной проницаемостью с разрывом плотных межклеточных контактов. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов развития НАЖБП и потенциальной роли пре- и пробиотиков в ее лечении.



О новых данных в отношении фиброгенеза при НАЖБП доложил член AASLD, доктор медицины из Нью-Йорка Скотт Фридман (Scott L. Friedman). Он отметил, что фиброз печени представляет собой динамический процесс, характеризующийся накоплением экстрацеллюлярного матрикса в результате хронического повреждения печени любой

этиологии, включая вирусную инфекцию, алкогольную болезнь печени, а также НАСГ. В настоящее время основным фактором развития фиброза, роль которого была установлена в экспериментальных моделях и у пациентов с поражением печени (включая НАСГ), является активация звездчатых клеток печени – трансдифференциация неактивных, накапливающих витамин А клеток в пролиферативные, фиброгенные миофибробласты (A. Lade et al., 2014). Тем не менее продолжающееся открытие новых путей и медиаторов выявляет возрастающую сложность механизмов активации печеночных звездчатых клеток, включая аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс, ретиноловый и холестериновый обмен, эпигенетику и рецептор-опосредованные сигналы. В целом большинство путей активации печеночных звездчатых клеток и фиброгенеза, вероятно, будут иметь место при различных этиологических типах хронического поражения печени. Вместе с тем при НАСГ более важную роль могут играть некоторые специфические нарушения, такие как:

- влияние свободного холестерина;
- нарушение передачи сигналов от NK-клеток;
- повышенная активность остеопонтина;
- адипокиновая дисрегуляция (например, ожирение ассоциируется с повышенными уровнями лептина, обладающего фиброгенным потенциалом, и снижением уровня адипонектина, характеризующегося антифибротической активностью);
- нарушения со стороны каннабиоидной сигнальной системы;
- особенности врожденного иммунного ответа и провоспалительная активация, в частности связанная с повышенной кишечной проницаемостью и измененным, фиброгенным микробиомом;
- изменения микроРНК, эпигенетические изменения и др.

В совокупности эти данные подчеркивают сложность и пластичность процессов активации звездчатых клеток печени, а также значимость четкого понимания особенностей их регуляции с целью последующей разработки инновационных подходов к антифибротической терапии при НАСГ.



Член AASLD, доктор медицины из Университета Дьюка (США) Анна Мэй Дайл (Anna Mae Diehl) рассказала о значении для клинической медицины экспериментальных моделей НАСГ, подчеркнув сложность и неоднородность этой патологии. Экспериментальные исследования на животных являются важнейшими инструментами для

разработки новых подходов к диагностике и лечению НАСГ у людей, поскольку они дают возможность быстро и доступно с точки зрения затрат оценить глубинные патогенетические механизмы развития данного заболевания. Это позволяет сузить спектр потенциальных

ГЕПАТОЛОГІЯ СВІТОВИЙ КОНГРЕС

терапевтических мишеней, воздействие на которые затем должно будет изучаться в исследованиях у людей. Идеальная модель НАСГ у животных должна максимально точно имитировать данную патологию у человека, воспроизводиться в пределах различных лабораторий, а также быть эффективной и доступной. Животные, на которых проводят данные экспериментальные исследования, могут иметь генетические дефекты, предрасполагающие к развитию метаболического синдрома и/или стеатогепатита, либо данные патологические состояния могут быть индуцированы у грызунов при помощи специальных диет. Полученная в ходе экспериментальных исследований информация может использоваться для создания усовершенствованных моделей на животных, которые позволят определить пути, приводящие к НАЖБП и/или фиброзу печени. Эти знания в свою очередь станут основой для разработки инновационных диагностических и терапевтических вмешательств для пациентов с НАЖБП.



Член AASLD, доктор медицины из Университета Вирджинии Арун Саньял (Arun J. Sanyal) уделил особое внимание рассмотрению региональных и этнических различий при НАЖБП. Клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность этого заболевания и степень его тяжести значительно ва-

рьируют у представителей различных рас и этнических групп. НАЖБП реже встречается у афроамериканцев, в то время как у лиц латиноамериканского происхождения отмечается более высокая распространенность и более тяжелое течение этого заболевания. Генетический вариант PNPLA3 I¹⁴⁸M ассоциирован с большей степенью тяжести НАЖБП, а также с развитием ГЦК. Именно эта мутация очень часто встречается у латиноамериканцев. В ходе международного перекрестного клинического исследования с участием пациентов из разных стран с гистологически подтвержденной НАЖБП было показано, что фенотип НАЖБП у лиц с нормальным ИМТ варьирует в зависимости от региона, а некоторые пациенты с НАЖБП и ожирением чувствительны к инсулину. Авторы исследования выдвинули гипотезу о том, что эти различия могут объясняться генетическими факторами, особенностями кишечного микробиома, рационом питания, образом жизни и влиянием окружающей среды.



Член AASLD, доктор медицины из Колледжа врачей и хирургов г. Колумбия (Нью-Йорк, США) Джоэл Лавин (Joel E. Lavine) представил очень интересный доклад о НАЖБП у детей. Он напомнил, что именно НАЖБП является наиболее распространенной формой заболевания печени у детей из развитых стран мира. Однако эпиде-

миологические исследования по оценке распространенности НАЖБП в педиатрических популяциях в основном базируются на данных УЗИ печени и повышении уровней аланинаминотрансферазы. Эти методы имеют ограниченную чувствительность, однако золотой стандарт верификации диагноза НАЖБП – биопсия печени — является инвазивным и не может быть использован качестве популяционного скринингового инструмента. В связи с этим значительный интерес представляют данные аутопсий, выполненных у внезапно умерших детей. Согласно данным таких исследований, проведенных в Сан-Диего (США) и процитированных докладчиком, распространенность НАЖБП у детей в возрасте 2-19 лет составляла 13%, при этом более высокая частота обнаружения заболевания отмечалась у детей с избыточной массой тела и ожирением, у подростков, мальчиков детей латиноамериканского происхождения. Аналогичные исследования, проведенные в Польше и Турции, предоставили данные о том, что распространенность НАЖБП у детей составляет 5,3 и 6% соответственно. Клинические исследования при НАЖБП у детей в целом ориентированы на изучение возможностей воздействия на такие патогенетические механизмы, как инсулинорезистентность и оксидативный стресс. В частности, показана эффективность длительного применения витамина Е у детей с НАЖБП и НАСГ.



Доктор медицины из г. Лилль (Франция) Филипп Матурин (Philippe Mathurin) акцентировал внимание на тех возможностях, которые открывает сегодня бариатрическая хирургия в плане уменьшения фиброза печени и снижения активности некровоспалительных процессов, что в итоге может замедлить прогрессирование заболевания

и предотвратить развитие ЦП и его осложнений. Согласно современным рекомендациям, проведение бариатрических операций рекомендовано пациентам с ИМТ >40 кг/м² и стойкой мотивацией к снижению массы тела, а также может быть рассмотрено у пациентов с ИМТ 35-40 кг/м² с сопутствующими заболеваниями высокого риска. Доказано, что бариатрическая хирургия обеспечивает долгосрочное снижение массы тела, а также снижение смертности, в частности от сахарного диабета, заболеваний сердца и рака (T.D. Adams et al., 2007; L. Sjorstrom et al., 2007). У пациентов, которым была выполнена бариатрическая операция, отмечается более низкая распространенность сердечнососудистых событий по сравнению с пациентами контрольной группы (L. Sjorstrom et al., 2012). Два демаскированных рандомизированных контролируемых исследования показали, что пациенты, которые перенесли бариатрическую операцию, чаще достигают гликемического контроля, чем пациенты, получающие только медикаментозное лечение (G. Mingrone et al., 2012; P.R. Schauer et al., 2012). Данные предварительных исследований свидетельствуют о том, что НАСГ разрешился примерно у 85-90% пациентов, которым было выполнено бандажирование или шунтирование желудка (J.B. Dixon et al., 2004). Недавнее проспективное исследование, в ходе которого были проанализированы данные последовательных биопсий печени у 109 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, также продемонстрировали его исчезновение через 1 год после бариатрической операции. При этом проведение бариатрической операции позволило значимо уменьшить выраженность всех гистологических составляющих НАСГ, в том числе фиброза печени - его регресс был отмечен примерно в 30% случаев (G. Lassailly et al., 2015). Интересной сферой для последующих клинических исследований в этой области является изучение вопроса о том, насколько эффективна бариатрическая хирургия у пациентов с тяжелым ожирением, которые являются кандидатами на проведение трансплантации печени.



Член AASLD, доктор медицины из Сиднейского университета (Австралия) Джейкоб Джордж (Jacob George) поднял в своем выступлении вопрос о снижении массы тела и физических упражнениях при НАЖБП. Известно, что снижение массы тела является наилучшим предиктором уменьшения количества жира в печени и уровня

аминотрансфераз (С. Thoma et al., 2012). При этом степень снижения массы тела выступает детерминантой гистологического улучшения при поражении печении и фиброзе. Даже незначительное снижение массы тела (на 3-5% от исходной) уменьшает выраженность стеатоза и улучшает ассоциированные с ним метаболические параметры, при этом чем больше снижается масса тела (≥10%), тем более выражено улучшение гистологической картины (E. Vilar-Gomez et al., 2015). К сожалению, половина пациентов с НАЖБП физически неактивны, при этом около трети из них вообще не выполняют никаких физических упражнений (С.Р. Wen et al., 2011). Между тем эффективность физических упражнений в плане снижения содержания жира в печени в настоящее время общепризнанна, поэтому их выполнение является рутинной рекомендацией по ведению НАЖБП. Выполнение физических упражнений уменьшает выраженность стеатоза печени, уровень печеночных ферментов и инсулинорезистентность (С. Thoma et al., 2012). Недавно завершенное крупное когортное исследование, включавшее 169347 мужчин и женщин, продемонстрировало стойкую ассоциацию между выполнением физических упражнений и разрешением НАЖБП в течение в среднем 5 лет последующего наблюдения (К.С. Sung et al., 2014).

Каков оптимальный «тип» физической активности и являются ли силовые тренировки столь же эффективными в снижении содержания жира в печени, как и аэробные упражнения, пока неясно. Несколько недавних исследований были направлены на решение некоторых открытых вопросов, касающихся роли физических упражнений при НАЖБП, таких как их оптимальный тип, интенсивность и частота выполнения. В недавнем отчете не было обнаружено различий в эффективности снижения содержания жира в печени в зависимости от дозирования аэробной физической нагрузки или ее интенсивности (S.E. Keating et а1., 2015). Интересно, что сокращение жира в печени за счет аэробных упражнений имело место даже без клинически значимого снижения массы тела.

Недавний систематический обзор продемонстрировал, что аэробные и силовые физические нагрузки уменьшают стеатоз печени при аналогичной частоте, длительности и периоде выполнения. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что силовые упражнения должны дополнять, а не заменять аэробные нагрузки (R. Hashida et al., 2017). Это соответствует клиническим рекомендациям по выполнению силовых физических упражнений с целью снижения риска сердечнососудистых заболеваний. Взаимосвязь между снижением массы тела и физическими нагрузками выражается в улучшении течения НАЖБП/НАСГ и их исходов.

Примерно половина пациентов, участвовавших в программе метаболического фитнеса (MetFit), которая в первую очередь предназначена для пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями, имели характерные признаки НАЖБП. Но только четверть этих пациентов были направлены на лечение к гастроэнтерологу/гепатологу. У пациентов с НАЖБП имели место более выраженные метаболические нарушения на исходном уровне, но они также более интенсивно снижали свой ИМТ. В целом программа MetFit была эффективной в достижении снижения массы тела и уменьшении проявлений метаболического синдрома среди пациентов с НАЖБП и без таковой, хотя только 5% достигли цели – снижения массы тела на 10%. Необходимо постоянное исследование методов оптимизации программ улучшения образа жизни для пациентов с НАЖБП для снижения стеатоза печени и фиброза.

Доктор медицины из Дании Майкл Фей (Michael Feigh) сообщил о результатах экспериментального исследования на модели НАСГ у мышей (Gubra DIO-NASH), в ходе которого проводилось сравнение метаболических, гистопатологических и молекулярных эффектов лираглутида (агонист рецепторов ГПП-1), элафибранора (агонист PPAR α/δ) и обетихолевой кислоты (агонист фарнезоидных Х-рецепторов). Лираглутид и элафибранор индуцировали снижение массы тела примерно на 10%, в то время как лечение обетихолевой кислотой не влияло на массу тела. Примечательно, что в то время как лираглутид и обетихолевая кислота снижали массу печени на 37 и 26% соответственно, элафибранор уменьшал размеры органа. Лечение лираглутидом снижало плазменные уровни аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы. При этом только элафибранор обеспечивал значимый регресс фиброза печени.

Доктор медицины Трейси Саймон (Tracey G. Simon) из Массачусетского госпиталя (Бостон, США) представила вниманию участников конференции результаты собственного ретроспективного исследования с участием 65 пациентов с ожирением, в ходе которого оценивалось наличие прямой ассоциации между прогрессирую щим НАСГ и усугублением диастолической дисфункции и ремоделирования сердца. Было показано, что у пациентов с ожирением, которым была выполнена бариатрическая операция, НАСГ коррелировал с прогрессированием диастолической дисфункции и увеличением индекса массы левого желудочка.

Таким образом, в мировой гепатологии существует достаточно много нерешенных вопросов касательно патогенеза, диагностики, а главное, лечения и профилактики эпидемии нашего века – НАЖБП. Однако последние научные достижения в изучении НАЖБП позволили гораздо глубже понять сложный этиопатогенез развития и прогрессирования данного заболевания. Эти сведения дают все основания для того, чтобы уже в обозримом будущем ожидать разработки инновационных подходов к его лечению, в том числе к медикаментозной терапии.

Подготовила Елена Терещенко



Поликомпонентный синбиотик Лактимак Форте: возможности применения в гастроэнтерологической практике

В результате активного изучения значения кишечной микробиоты в развитии гастроэнтерологической патологии в последние годы были получены новые данные, которые позволили значительно оптимизировать комплексное лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и метаболических нарушений. Среди лекарственных средств, применяемых в их терапии, важнейшее место по праву занимают пробиотики и пребиотики.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье. Согласно требованиям Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) и Всемирной организации здравоохранения пробиотические микроорганизмы не должны угнетать нормальную микрофлору кишечника и быть патогенными и токсичными, должны выживать в кишечнике, сохранять стабильность состава и жизнеспособность в течение всего срока хранения, а также состоять из живых клеток, обладающих высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Важное значение имеет наличие генетического паспорта (расшифровки генома микроорганизма) и доказанной генетической стабильности.

Пребиотики представляют собой неперевариваемые компоненты пищи, улучшающие состояние пищеварительной системы человека путем стимуляции роста или метаболической активности бактерий, населяющих толстый кишечник, что, в свою очередь, положительно сказывается на здоровье в целом. Пребиотик не должен перевариваться пищеварительными ферментами человека и абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта. При этом он должен быть субстратом для роста определенной группы бактерий, обитающих в толстом кишечнике (G.R. Gibson, М.В. Roberfroid, 1995).

Продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, обозначают термином «синбиотики». И сегодня именно мультиштаммовые пробиотики и синбиотики, оказывающие комплексное благоприятное воздействие на функции ЖКТ, вызывают особый интерес у специалистов. Одним из таких комплексных продуктов является новый синбиотик Лактимак Форте, представленный на фармацевтическом рынке Украины компанией Маклеодс Фармасьютикалс Лтд. Лактимак Форте – не имеющая аналогов комбинация трех биоэнтеросептиков (Clostridium butyricum, Sacchromyces boulardii, Bacillus clausii), четырех штаммов пробиотических лакто- и бифидобактерий (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum), которые относятся к представителям нормальной кишечной микрофлоры, а также пребиотиков - фруктоолигосахаридов. Уникальное сочетание компонентов Лактимак Форте обеспечивает разносторонность его воздействия на организм человека.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



6-7 апреля в г. Киеве состоялся масштабный научный симпозиум с международным участием — XIX Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиции доказательной медицины». В рамках этого профессионального форума практические аспекты применения синбиотика Лактимак Форте при кислотозависимых заболеваниях на примере

из собственной практики подробно осветил авторитетный отечественный ученый, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.

— Пациент К. (мужчина в возрасте 46 лет) поступил с жалобами на чувство жжения в области грудины, которое усиливается в горизонтальном положении и возникает при погрешностях в диете (употреблении шоколада, кофе, лимонов). При тщательном сборе анамнеза было установлено, что пациент считает себя больным в течение более 5 лет — с момента, когда стал замечать частые загрудинные боли и спастические боли в животе, которые возникали после физического или эмоционального напряжения, после нарушения диеты, а иногда при наклонах вперед непосредственно после приема пищи.

Продолжительность приступов была разной (от 5-10 мин до нескольких часов). Состояние купировалось приемом соды; если же это не помогало в течение 15 мин, то пациент принимал нитроглицерин под язык, после чего облегчение наступало через 3-5 мин. При попытке изменить схему: принимать сначала нитроглицерин, а после — соду, состояние ухудшалось, и пациенту приходилось принимать более высокие дозы вышеуказанных средств.

Пациент был обследован в кардиологическом отделении городской больницы и ему был поставлен следующий диагноз: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения.

Гипертоническая болезнь II стадии. Сахарный диабет 2 типа. Абломинальная спастическая боль.

Пациенту была назначена терапия, включавшая в себя нитраты, антиагреганты, ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), β -блокаторы, бигуаниды и эссенциальные фосфолипиды.

Курс терапии продолжительностью 3 недели не оказал существенного эффекта. По этой причине пациент был направлен на консультацию в Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины, где ему были проведены дополнительное лабораторное и инструментальное обследование. В частности, при рентгенографии была обнаружена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) I-II степени. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) подтвердила наличие ГПОД, а также выявила эрозивный эзофагит в стадии А-В, эрозивный гастрит и дуоденит. При проведении рН-метрии было установлено, что рН в пищеводе составляет 1,5 (с увеличением до 2,5), а также были зафиксированы эпизоды кислотного гастроэзофагеального рефлюкса, коррелирующие с возникновение изжоги. Пациент был также обследован на наличие инфекции, вызванной Helicobacter pylori (Hp), результат был положительным.

На основании проведенного обследования пациенту был поставлен следующий основной диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) с эзофагитом стадии A-B (фаза обострения), ГПОД II степени. Хронический эрозивный гастрит, дуоденит (Hp+). Синдром раздраженного кишечника (CPK).

Сопутствующий диагноз: ИБС: стенокардия напряжения. Гипертоническая болезнь II стадии. Сахарный диабет 2 типа.

Как известно, коморбидные патологии предполагают назначение широкого спектра лекарственных средств, и каждый врач стремится сократить количество препаратов, назначаемых пациенту, чтобы минимизировать риск развития нежелательных реакций и межлекарственных взаимодействий.

Исходя из данных лабораторно-инструментальных и функциональных исследований, пациенту была назначена следующая схема лечения основных заболеваний:

- пантопрозол 40 мг в течение 8 недель, и затем по 20 мг по требованию в качестве поддерживающей терапии;
- дротаверин 120-240 мг при абдоминальных спастических болях:
- антихеликобактерная терапия.

Также проводилась адекватная терапия сопутствующей кардиологической и эндокринной патологии.

Однако, учитывая то, что антихеликобактерная терапия часто сопровождается развитием побочных эффектов (преимущественно связанных с приемом антибиотиков), и принимая во внимание наличие у пациента СРК, с нашей точки зрения, обязательным является дополнительное назначение синбиотика с целью профилактики антибиотикассоциированной диареи и потенциального повышения эффективности антихеликобактерной терапии. В качестве такого средства нами был выбран недавно выведенный на фармацевтический рынок Украины новый мультиштаммовый синбиотик Лактимак Форте, который рекомендован к приему по 1 капсуле 2 раза в день. Лактимак Форте характеризуется уникальными комплексными клиническими эффектами:

- эффект биоэнтеросептика подавляет рост и развитие патогенной микрофлоры (бактерий, вирусов и грибов и их токсинов) за счет биоэнтеросептиков S. boulardii, B. clausii, C. butyricum;
- эффект пробиотика содержит бифидо- и лактобактерии, что позволяет нормализовать микрофлору кишечника;
- эффект пребиотика содержит фруктоолигосахариды, которые являются питательной средой для нормальной микрофлоры.

Реализацию данных комплексных клинических эффектов обеспечивает уникальный комбинированный состав компонентов Лактимак Форте. Так, в каждой капсуле Лактимак Форте содержится 2 млрд спор В. clausii, которые:

- обеспечивают микробный антагонизм ингибирование роста золотистого стафилококка, энтерококков, *Clostridium difficile*, ротавирусов;
- синтезируют уникальный антисептик диликолиновую кислоту;
- синтезируют каталазу и субтилизин, активизирующий рост лактобактерий;
- продуцируют амилазу и липазу, обеспечивающие поддержание метаболической активности и нормализацию процессов пишеварения;
- оказывают иммуномодулирующее действие и индуцируют выработку пищевой толерантности;

• характеризуются устойчивостью к действию антибио-

Clostridium butyricum (2 млрд спор в капсуле), также включенные в состав Лактимак Форте:

- продуцируют масляную кислоту основной источник энергии для колоноцита;
- синтезируют фосфолипиды мембран клеток;
- обладают противовоспалительным эффектом;
- предотвращают опухолевую дегенерацию колоноцитов. Saccahromyces boulardii (30 млн лиофилизированных
- обеспечивают антитоксическое действие обезвреживают клеточные и кишечные токсины, скапливающиеся в просвете кишечника;
- имеют антисекреторное действие уменьшают диарею;
- оказывают трофическое действие на слизистую оболочку тонкой кишки;
- усиливают иммунную защиту вследствие повышения продукции иммуноглобулина A и других иммуноглобулинов:
- обеспечивают ферментативное действие повышают выработку ферментов, расщепляющих углеводные компоненты пищи;
- уменьшают выраженность побочных эффектов антихеликобактерной терапии.

Лакто- и бифиодобактерии (Bifidobacterium longum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis) в комплексе с фруктоолигосахаридами в составе Лактимак Форте нормализуют пищеварение, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета, а также — что особенно важно при Hp-ассоциированных кислотозависимых заболеваниях — подавляют рост Hp. Данные штаммы пробиотических бактерий и пребиотики стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника, препятствуют возникновению дисбиоза, нормализуют состав каловых масс, а также предупреждают развитие гнилостных процессов и чрезмерное газообразование в кишечнике.

Лактимак Форте выпускается в форме капсул с замедленным высвобождением активных компонентов; их оболочка защищает микроорганизмы от соляной кислоты, желчи и термических факторов. Микрокапсулы содержат ядро из фруктополисахаридов, которые служат «пищевым субстратом» для бактерий, что обеспечивает их высокую выживаемость и адаптацию в кишечнике.

Прием синбиотика Лактимак Форте может быть целесообразен в качестве дополнения к комплексной медикаментозной терапии в следующих ситуациях:

- предупреждение диареи, связанной с антибиотикотерапией;
- острая и хроническая бактериальная и вирусная диарея;
- острая и хроническая оактериальная и вирусная диарея
 диарея путешественников;
- нерациональное, нерегулярное питание, длительное энтеральное питание;
- псевдомембранозный колит и заболевания, вызванные C. difficille;
- нарушение микрофлоры при сниженном иммунитете и стрессах;
- · CPK.

Лактимак форте рекомендовано принимать по 1 капсуле 2 раза в день.

Таким образом, рассмотренный клинический случай демонстрирует, что кислотозависимые заболевания очень часто сочетаются с различными коморбидными состояниями и относятся к общей профессиональной компетенции гастроэнтерологов, семейных врачей, терапевтов, кардиологов, эндокринологов и др.

Эффективность лечения и скорость наступления ремиссии кислотозависимых заболеваний напрямую зависит от информированности врача о современных подходах к их диагностике и лечению, от его умения использовать свои знания и навыки в конкретной клинической ситуации на основании индивидуального подхода к пациенту.

При диагностировании у пациента ГЭРБ, пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и других кислотозависимых заболеваний, сочетающихся с коморбидной патологией, базовым антисекреторным препаратом является ингибитор протонной помпы, при наличии спастической абдоминальной боли следует назначать спазмолитики (в частности, дротаверин). Для профилактики побочных эффектов антихеликобактерной терапии, а также для потенцирования ее эффективности целесообразно рекомендовать пациенту прием пре- и пробиотиков. При этом с учетом комбинированного состава и широкого спектра оказываемых благоприятных эффектов особого внимания практикующих врачей заслуживает новый поликомпонентный синбиотик Лактимак Форте. Уже сегодня можно с уверенностью говорить о том, то Лактимак Форте займет достойное место в арсенале украинских гастроэнтерологов и станет для них надежным подспорьем в диетической коррекции и комплексной терапии различных заболеваний ЖКТ.

Подготовила Марина Титомир





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 добавик. Склад: 1 капсула уповільнення містить: Lactobacillus clausii spores 2 млрд, Flucto oligosaccharides 100 мг. Механізм дії: Лактімак Форте містить збалансовану комбінацію пробіотика та пребіотика та пребіотика, які відновлють міцненню імунітету. За разунок выбсту Заскаготомусеs boulardii пункорфороу. Ілоловний механізм дії пов'язаний з прямим антагомізмом (антимікрофалорія), що зумовлений здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Ілоловний механізм дії пов'язаний з прямим антагомізмом (антимікрофалорія), що зумовлений здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Ілоловний механізм дії пов'язаний з прямим антагомізмом (антимікрофлорія у пактомів та протигрибковом дія), що зумовлений здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Ілоловний механізм дії пов'язаний з тумово за предіста за протигрибковом препаратів. Вактерії, що входять до складу дістичної добавки, таком беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових препаратів. Вактерії, що входять до складу дістичної добавки, таком беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових і ковчик и комових препаратів. Вактерії, що входять до складу дістичної добавки, таком беруть участь у метабольном та знижують участь на знажують за за за за за за за за







Бренд омепразолу №1 у світі

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

Омез® — якість та впевненість у досягненні цільового рівня рН⁴

Висока технологічність Омезу забезпечує сталість та високу біодоступність омепразолу



Сучасна Eudragit L 100-55-технологія покриття³



Мікронізований омепразол відокремлений від оболонки

Подвійний алюмінієвий блістер захищає Омез від руйнування світлом⁵

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ОМЕЗ

- 1 .За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., серед брендованих омепразолів, в уп.
- 2. Оціночне споживання за даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в уп. 3. Режим доступа: http://pharmprice.kz/annotations/omez/; дата обращения: 09 06 2016.
- 4. Пасечников В.Д., Гогуэв 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.
- * Згідно даних роздрібного аудиту Системи аналізу фармацевтичного ринку "ФармСтандарт", який є аналітичним продуктом АТ "Проксіма Рісерч", Омез ®, Др. Редді′с Лабораторіс Лімітед, є брендом №1 у сегменті інгібіторів протонного насоса (АО2ВС класу) в аптеках України щорічно за період 2004 - 2014 рр. в упаковках і тис. доларів США.

Склад: діюча речовина: omeprazole;

1 капсула містить омепразолу 20 мг. Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Кол ATC AO2BCO1.

Показання. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, в т. ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка; ерадикація Helicobacter pylori (у складі комбінованої терапії з антибактеріальними засобами); синдром Золлінгера-Еллісона; купірування диспептичних симптомів.

10ME-12.09.2016-Rx1

Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; дитячий 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.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораториз», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173 Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування.