

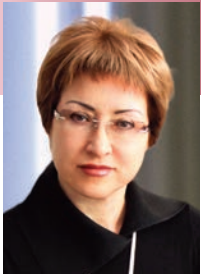


Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія

№ 4 (34)
листопад 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України
Наталія Харченко

Соціально-еволюційне
та патогенетичне
обґрунтування
національної
піраміди харчування

Читайте на сторінці **18**



Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

XXVII международная
рабочая встреча
Европейской группы
по изучению
Helicobacter pylori

Читайте на сторінці **14**



Доктор медицинских наук,
профессор
Наталья Губергриц

Постхолецистэктомический
синдром: как избежать
полипрагмазии

Читайте на сторінці **22**



Доктор медицинских наук,
профессор
Марина Щербинина

**Пациенты
с синдромом Жильбера:
новая тактика ведения**

Читайте на сторінці **49**



Кандидат
медицинских наук
Галина Соловьева

***Helicobacter pylori*
и рак желудка:
современные возможности
скрининга и профилактики**

Читайте на сторінці **35**

ХУМИРА[®]

адалimumаб

в терапии язвенного колита

Для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов при отсутствии ответа на традиционную терапию, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, а также при непереносимости или наличии противопоказаний к вышеупомянутой терапии¹



До

После

~ **каждый второй**
пациент, достигший
клинической ремиссии
к 8-й неделе лечения,
находился в **клинической
ремиссии на 52-й неделе**
поддерживающей терапии
Хумирой[®] ²

Краткая информация о лекарственном средстве Хумира[®] (Humira[®])

Регистрационное удостоверение: № UA/13612/01/01 от 29.04.2014, действительно до 29.04.2019. Состав. 0,8 мл раствора содержат 40 мг адалimumаба. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций. **Фармакологические свойства:** рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG1), которое нейтрализует биологические эффекты фактора некроза опухоли альфа (ФНО). **Показания к применению.** Хумира[®] применяется при болезни Крона и язвенном колите средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, не ответивших на традиционную терапию кортикостероидами и/или иммуносупрессантами, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к этим видам терапии. **Прочие показания:** ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит (АС), аксиальный спондилоартрит без рентгенологического подтверждения АС), бляшечный псориаз. **Способ применения и дозы при болезни Крона и язвенном колите.** Индукционная терапия. **Рекомендуемые дозы при болезни Крона:** 1-й день – 80 мг подкожно, 15-й день – 40 мг подкожно. Если необходимо получить более быстрый клинический ответ, то индукционная доза увеличивается вдвое: 1-й день – 160 мг, 15-й день – 80 мг подкожно. **Рекомендуемые дозы при язвенном колите:** 1-й день – 160 мг, 15-й день – 80 мг подкожно. **Поддерживающая терапия:** подкожно 40 мг 1 раз в 2 недели. При уменьшении клинического ответа возможно увеличение частоты введения до 40 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие.** Очень часто: инфекции дыхательных путей, лейкопения, анемия, повышение уровня липидов крови, головная боль, боль в животе, тошнота и рвота, повышение уровней печеночных ферментов, сыпь (включая эксфолиативную сыпь), скелетно-мышечная боль, реакции в месте введения. Часто: системные инфекции, кишечные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции уха,

инфекции ротовой полости, инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции, инфекции суставов, доброкачественные новообразования, рак кожи (за исключением меланомы), тромбоцитопения, лейкоцитоз, гиперчувствительность, аллергия, гипокальциемия, гиперурикемия, отклонения от нормы концентрации натрия в плазме крови, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация, изменения настроения, тревога, бессонница, парестезии, мигрень, сдавление нервных корешков, нарушение остроты зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаза, вертиго, тахикардия, артериальная гипертензия, приливы, гематома, кашель, астма, диспноэ, желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, гастроэзофагальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена), зуд, крапивница, экхимозы (включая пурпуру), дерматит (включая экзему), онихомалии, повышенная потливость, мышечные спазмы, гематурия, почечная недостаточность, боль в груди, отек, коагуляция и нарушение системы свертывания крови, положительные тесты на аутоантитела, повышение уровня ЛДГ в плазме крови, медленное заживление. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к адалimumабу или какому-либо другому компоненту препарата, туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции, средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA). Полная информация о способе применения, дозах, особенностях применения, взаимодействиях с другими лекарственными препаратами, а также полный перечень побочных реакций содержится в инструкции по медицинскому применению (утверждена приказом МЗ Украины № 290 от 29.04.2014). **Условия отпуска.** По рецепту. Производитель – выпуск серии: AbbVie Biotechnology GmbH, Max-Planck-Ring 2, 65205, Wiesbaden, Germany.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ХУМИРА[®]
2. Sandborn WJ et al. Inflammatory Bowel Disease 2011;17: S4

ИНФОРМАЦИЯ О МЕДИЦИНСКОМ ПРЕПАРАТЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ: медицинских и фармацевтических работников. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании. Одобрено: октябрь 2014 г.

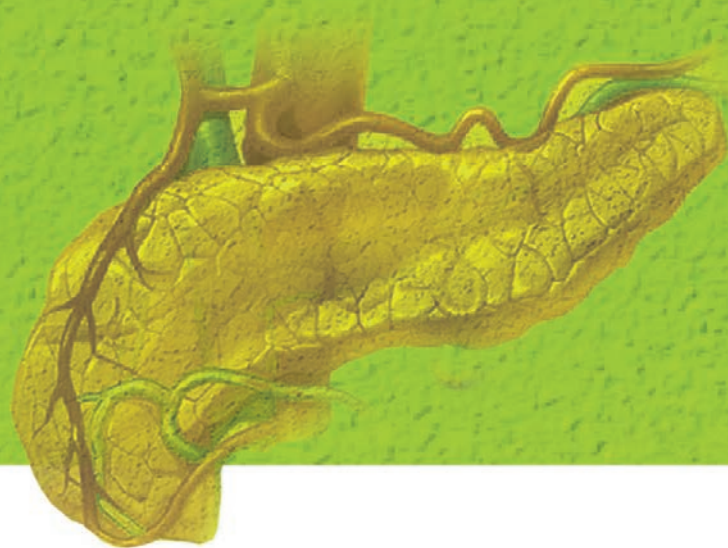
За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 8 этаж. тел.: +38 044 498-08-00 факс.: +38 044 498-08-01 abbvie.com

abbvie

Пангрол® 10000

Пангрол® 25000

Порошок з підшлункових залоз свиней



Збалансований склад активних панкреатичних ферментів у капсулах



Сучасний поліферментний препарат¹



Зручна лікарська форма²



Містить свинячий панкреатин²



Без жовчі²

Pangrol-04-2014. Затверджено до друку 28.02.2014.



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Інструкція для медичного застосування препарату (скорочена)
ПАНГРОЛ® 10000/ПАНГРОЛ® 25000

Склад лікарського засобу:

діюча речовина:

Пангрол® 10000 має ліполітичну активність 10000 ОД Є.Ф., амілолітичну активність 9000 ОД Є.Ф., протеолітичну активність 500 ОД Є.Ф.; Пангрол® 25000 має ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., амілолітичну активність 22500 ОД Є.Ф., протеолітичну активність 1250 ОД Є.Ф.

Лікарська форма. Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками.

Показання для застосування.

Недостатність екзокринної функції підшлункової залози у дорослих і дітей, яку спричиняють різні захворювання, у тому числі нижченаведені: хронічний панкреатит; муковісцидоз; панкреатектомія; гастроектомія; рак підшлункової залози; операції з накладанням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеро-стомія за Більротом II); обструкція панкреатичної або загальної жовчної протоки (наприклад пухлиною); синдром Швахмана-Даймонда; гострий панкреатит з моменту переведення хворого на ентеральне харчування та інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози.

Протипоказання. Підвищена чутливість до панкреатину, виробленого з підшлункових залоз свиней, або до інших компонентів препарату. Відома гіперчутливість до м'яса свиней.

Побічні ефекти. Розлади травного тракту. Часто: метеоризм, блювання, запор.

Повний перелік побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату від 02.11.2012 № 869

Р.П. № UA/6763/01/01 Пангрол® 10000, № UA/6763/01/02 від 02.11.2012 Пангрол® 25000.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП). Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина

Категорія відпуску. Без рецепта

Представництво виробника в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Возможности дыхательного ¹³C-триглицеридного теста в диагностике внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и оценке эффективности ферментной терапии

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) – потенциально опасная клиническая ситуация, при которой уменьшаются выработка и секреция пищеварительных ферментов поджелудочной железы (ПЖ) и нарушаются процессы полостного пищеварения, что приводит к ряду системных осложнений. Диагностика ВНПЖ по-прежнему остается непростой задачей, особенно для врачей первичного звена. Доцент кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец охарактеризовал актуальность проблемы ВНПЖ, существующие методы исследования экзокринной функции ПЖ, проанализировал их преимущества и недостатки, а также поделился собственным опытом применения дыхательного ¹³C-триглицеридного теста.

Основной причиной ВНПЖ остается хронический панкреатит (ХП). Клинически значимое снижение экзокринной функции ПЖ у больных ХП развивается в среднем через 12 лет. Второй по частоте причиной развития ВНПЖ является сахарный диабет (СД). По данным разных авторов, ВНПЖ происходит у 40–80% больных СД 1 типа и у 15–50% пациентов с инсулинонезависимым диабетом. ВНПЖ является закономерным осложнением резекционных операций: панкреоэктомии, гастрэктомии и др. К более редким причинам относятся острый панкреатит, муковисцидоз, рак ПЖ, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, синдром Золлингера-Эллисона.

Последствия ВНПЖ можно условно разделить на системные и гастроэнтерологические. Системные несоизмеримо опаснее: это серьезные нарушения нутритивного статуса и гомеостаза, обусловленные мальабсорбцией и мальдигестией вследствие критического дефицита пищеварительных ферментов. Нарушение усвоения нутриентов пищи ведет к развитию иммунодефицита, повышает риск респираторной и сердечно-сосудистой патологии, нарушений минерализации костной ткани (остеопороз) и ряда других опасных осложнений. Гастроэнтерологические проявления – это вздутие, диарея (стеаторея) и другие диспепсические симптомы. Они не угрожают жизни, но снижают ее качество.

Своевременная дифференциальная диагностика панкреатической и внепанкреатической мальабсорбции является обязательным условием назначения лечения. Ранняя оптимальная заместительная терапия ВНПЖ препаратами панкреатических ферментов предотвращает тяжелые нарушения нутритивного статуса и опасные осложнения мальнутриции.

В настоящее время применяются следующие методы оценки экзокринной функции ПЖ:

- прямые тесты: количественное определение стимулированной секреции ферментов и бикарбонатов;
- непрямые тесты: секретинстимулированная магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), ¹³C-триглицеридный дыхательный тест; количественное определение выделения жира с калом, фекальной панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1).

Золотым стандартом остается прямое количественное определение стимулированной секреции бикарбонатов ПЖ в двенадцатиперстной кишке. Это сложная методика, которая требует проведения эндоскопии в течение часа под наркозом. Эндоскоп вводится в ретробульбарный отдел двенадцатиперстной кишки, после чего пациенту внутривенно вводят стимулятор выработки бикарбонатов ПЖ – секретин в дозе 0,2 мкг/кг/час. Затем получают пять проб дуоденального содержания секретин (исходно, на 15-й, 30-й, 45-й и 60-й минуте), в которых определяют концентрацию бикарбонатов.

Общепринятого критерия нормы содержания бикарбонатов в секрете ПЖ нет, но считается, что этот показатель должен превышать 80 мг-экв/л.

Как известно, основными стимуляторами панкреатической секреции являются секретин и холецистокинин. Холецистокинин является регулятором выработки ферментов ПЖ, а секретин одновременно стимулирует секрецию бикарбонатов и усиливает кровоток в ПЖ. Режим диффузионно взвешенных изображений на МРТ дает возможность оценить распределение жидкости (воды) и интенсивность кровообращения в паренхиме органа в ответ на введение секретина. Учитывая то, что МРХПГ является одним из лучших методов диагностики ХП, секретинстимулированная МРХПГ также является перспективным методом диагностики, который совмещает визуализацию и оценку функции ПЖ. Уже проведены исследования, которые демонстрируют хорошую корреляцию результатов МРХПГ с прямыми тестами в диагностике ВНПЖ.

¹³C-триглицеридный дыхательный тест – неинвазивный метод оценки экзокринной функции ПЖ, основанный на радиоизотопном маркировании триглицеридов – субстрата действия панкреатических ферментов. Тест позволяет определить активность панкреатической липазы в просвете двенадцатиперстной кишки в режиме реального времени после приема тестового завтрака со специальным субстратом.

¹³C-триглицеридный дыхательный тест – это единственный на сегодня метод прямой оценки эффективности заместительной ферментной терапии.

При подготовке к тесту необходимо выполнить следующие условия:

- пациент не должен принимать ингибиторы протонной помпы (ИПП) и препараты ферментов ПЖ за 72 ч до процедуры исследования;
- желательно за 2–3 дня до исследования ограничить в рационе продукты, содержащие секретин (брокколи, кукурузу);
- не курить в течение 8 ч перед тестом.

Перед началом теста пациент принимает 10 мг метоклопрамида для ускорения эвакуации тестового блюда из желудка. Затем делает первый выдох в специальный мешок для забора выдыхаемого воздуха, после чего принимает тестовое блюдо – бутерброд с 20 г масла, содержащего 250 мг смеси ¹³C-триглицеридов. Следующие пробы выдыхаемого воздуха получают каждые 15 мин в течение 6 ч для оценки концентрации ¹³CO₂ в динамике. Концентрация ¹³CO₂ в выдыхаемом воздухе отражает полноту ферментации меченых триглицеридов в двенадцатиперстной кишке под действием панкреатической липазы. Эффективность заместительной ферментной терапии может оцениваться уже после приема первой адекватной дозы ферментного препарата.

Количественное определение выделения жира с калом – наиболее точный метод установления особенностей нарушений переваривания жиров. Однако он неудобен для пациентов и сложен в лабораторий, поэтому применяется в единичных клинических центрах за рубежом. Метод требует сбора общего количества кала за 72 ч при помощи специальной насадки на унитаз. В течение этих трех суток пациент должен получать 100 г жира в день, что также является трудновыполнимым условием. Собранный кал анализируется на содержание жиров: экскреция более 6 г жира считается патологической, а при стеаторее с калом выделяется более 20 г жира в сутки.

Панкреатическая эластаза-1 – протеолитический фермент ПЖ, который практически не разрушается во время кишечного транзита. Анализ кала на концентрацию ПЭ-1 является самым широко применяемым непрямым методом диагностики ВНПЖ в мире. Несмотря на определенные преимущества (неинвазивность, простота выполнения, относительно невысокая стоимость), тест имеет низкую чувствительность к ВНПЖ легкой степени. Поэтому в настоящее время ПЭ-1 отводится роль маркера панкреатической мальабсорбции при дифференциации с внепанкреатическими причинами на ранних этапах обследования пациентов.

Преимущества и недостатки всех перечисленных методов диагностики ВНПЖ представлены в таблице.

На кафедре внутренней медицины № 1 НМУ им. А.А. Богомольца накоплен большой исследовательский и практический опыт работы с дыхательными тестами. В этом году закончено исследование по оценке диагностической эффективности ¹³C-триглицеридного дыхательного теста у пациентов с ВНПЖ.

В исследование включили 30 больных ХП и ВНПЖ и 15 здоровых добровольцев. Диагноз ХП подтверждался данными ультразвукового исследования ПЖ или МРХПГ. Наличие ВНПЖ определяли по уровню фекальной ПЭ-1. Включали только пациентов со среднетяжелой и тяжелой ВНПЖ (ПЭ-1 <100 мкг/г).

¹³C-триглицеридный дыхательный тест применяли на этапе установления диагноза и после приема первой дозы ферментного препарата (одной капсулы Пангрол 25 000).

У всех пациентов с ХП и ВНПЖ было отмечено значительное снижение суммарной концентрации ¹³CO₂ по результатам 6-часового исследования, что свидетельствует о сниженной активности липазы в просвете двенадцатиперстной кишки. У представителей контрольной группы концентрация ¹³CO₂ оставалась в пределах нормы.

У 53,3% пациентов с ВНПЖ прием одной капсулы препарата Пангрол 25 тыс. ЕД привел к росту концентрации ¹³CO₂ до нормальных значений. У этих больных заместительная ферментная терапия была продолжена в дозе 25 тыс. ЕД во время каждого приема пищи.

Результаты дыхательного теста остальных 46,7% пациентов также достоверно улучшились, однако они не достигли нижней границы нормы. Этим больным было рекомендовано принимать Пангрол в дозе 50 тыс. ЕД на каждый прием пищи.

Через 2 нед от начала терапии положительная клиническая и лабораторная динамика отмечалась у 87,5 и 85,7% пациентов первой и второй групп соответственно.

Удвоение дозы Пангрола с 25 до 50 тыс. ЕД у больных первой группы (у которых не были достигнуты терапевтические цели на первом этапе) и дополнительное назначение ИПП во второй группе привело к компенсации ВНПЖ у 93,3% пациентов по результатам четырех недель терапии.

У двух пациентов были диагностированы сопутствующие заболевания (синдром избыточного бактериального роста и целиакия), которые потребовали дополнительной фармакотерапии и коррекции диеты.

Выводы

ВНПЖ как следствие ХП и других заболеваний является потенциально опасным состоянием в связи с негативным влиянием на нутритивный статус и риском фатальных осложнений.

Ранняя диагностика ВНПЖ предопределяет благоприятный прогноз при условии назначения адекватной заместительной ферментной терапии.

В клинической практике могут быть использованы все перечисленные методы диагностики ВНПЖ с учетом их преимуществ и недостатков, а при отсутствии диагностических возможностей эффективность эмпирической ферментной терапии косвенно подтверждает наличие ВНПЖ.

¹³C-триглицеридный дыхательный тест является надежным методом оценки внешнесекреторной функции ПЖ и эффективности заместительной ферментной терапии.

Исследование у пациентов с ВНПЖ, которые получали лечение современным ферментным препаратом Пангрол (25–50 тыс. ЕД), оптимизированное по результатам ¹³C-триглицеридного теста, продемонстрировало высокую эффективность по клиническим и лабораторным критериям у 93,3% пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**





www.megawecare.com.ua

БАРОЛ

Рабепразол натрия 10 и 20 мг

РС №UA/4467/01/02 от 01.03.2011
РС №UA/4467/01/01 от 01.03.2011

**Быстрый эффект
доступный
всем**



- 1** Принимается 1 раз в сутки
- \$** Доступная цена
- ✓** Устраняет боль и изжогу в течении часа



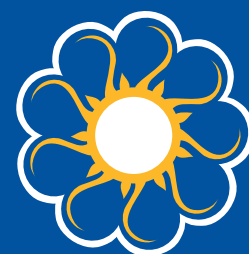
Перед применением
лекарственного средства
проконсультируйтесь с врачом

Представительство в Украине:
03035, Киев, Соломенская пл. 2, оф. 100
Тел.: (044) 248-80-16, тел./факс: (044) 537-01-60



Перед применением
обязательно ознакомьтесь
с инструкцией к препарату

Информация для врачей и работников здравоохранения



СІНЕВО

медична лабораторія

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

Понад 150 лабораторних
центрів у 37 містах України

**>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**



Міжнародний
контроль якості

RIQAS

INTERNATIONAL

DGKL

GERMANY

ISO-9001

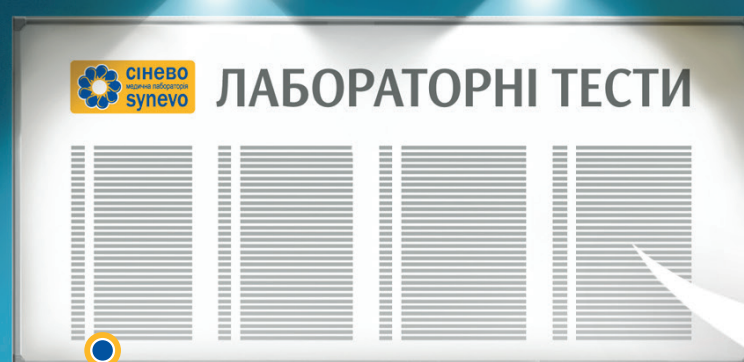
СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



штрих-кодуюння зразків



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1147 ФіброТест

1550 грн – 3 дні

1148 ФіброМакс

2070 грн – 3 дні

1197 ГеноФіброТест

2900 грн – 7 днів

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab



Телапревір

Вірусний гепатит С як зробити його історією для пацієнтів?

Одним из наиболее значимых достижений в области здравоохранения за последние годы стал колоссальный прогресс в лечении хронического гепатита С (ХГС). Новые препараты, которые сейчас стали доступны, и другие лекарственные средства, которые вскоре появятся на рынке, потенциально способны изменить течение заболевания. Научно-практическая конференция «Вірусний гепатит С: нові можливості», которая состоялась 4 октября в г. Киеве, собрала ведущих специалистов Украины, которые непосредственно занимаются лечением ХГС. Эксперты предоставили врачам информацию о современных подходах к терапии, а специалисты клиники «Оберіг», на базе которой проходила встреча, поделились опытом в области применения перспективных методов неинвазивной диагностики фиброза печени. Формат конференции позволил в активных дискуссиях обсудить все вопросы, которые интересовали специалистов.



Идейным лидером мероприятия выступила главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Инфекционные болезни», заведующая кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Ольга Анатольевна Голубовская. Во вступительной лекции она рассмотрела текущее состояние проблемы вирусного гепатита С (ВГС) в мире и в Украине. Количество инфицированных ВГС на планете оценивается в пределах 160 млн человек, но большинство из них не знает о своей инфекции. ВГС продолжает лидировать в структуре этиологических факторов развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Государственная программа обеспечения больных стандартным противовирусным лечением с использованием препаратов интерферона и рибавирина за последний год спасла жизнь огромному количеству пациентов с ВГС. В последние годы арсенал противовирусной терапии пополнился новыми лекарственными средствами, которые обеспечивают более высокую эффективность эрадикации наиболее устойчиво-го вируса гепатита С генотипа 1.



Заведующая кафедрой инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Лариса Васильевна Мороз представила доказательную базу эффективности одного из инновационных препаратов для лечения ВГС — теллапревира. Теллапревир оказывает прямое противовирусное действие (ингибитор сериновой протеазы NS3/4A вируса гепатита С), в комбинации с пегилированным интерфероном-α (пегИФН-α) и рибавирином он показал высокую эффективность при терапии у пациентов с ХГС 1 генотипа. Схема лечения предусматривает назначение теллапревира в первые 12 нед в комбинации с пегИФН-α и рибавирином, затем продолжение двойной терапии пегИФН-α + рибавирин до 24 или 48 нед в зависимости от промежуточных результатов вирусологического исследования (рис.).



Рис. Схема терапии с включением теллапревира у пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа

Эффективность и безопасность тройной терапии с теллапревиром у пациентов, ранее не получавших лечения ХГС, оценивались в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы ADVANCE, ILLUMINATE и OPTIMIZE, основной конечной точкой которых служил устойчивый вирусологический ответ (УВО) на 72-й неделе.

В исследовании ADVANCE была определена оптимальная длительность применения теллапревира —

12 нед, а общий уровень УВО в группе участников, принимавших терапию с теллапревиром, составил 79%. В исследовании ILLUMINATE получен сопоставимый общий уровень УВО — 74%. Дополнительно была показана возможность сокращения общей длительности терапии с 48 до 24 нед у ранее не леченных пациентов с быстрым вирусологическим ответом (БВО — неопределяемый уровень РНК ВГС через 4 и 12 нед). УВО даже при сокращении общей длительности лечения в 2 раза был достигнут в 92% случаев.

В исследовании REALIZE у пациентов с ХГС 1 генотипа с предшествующей неудачей лечения (48% больных имели мостовидный фиброз печени) процент достижения УВО после тройной терапии с теллапревиром составил 84% для участников с рецидивом, 61% в случае частичного ответа и 31% при нулевом ответе на предыдущую терапию. Общая длительность терапии у всех пациентов составляла 48 нед, из них 12 — с теллапревиром. Наличие вводной фазы — 4 нед стандартной терапии при помощи пегИФН-α и рибавирина до начала приема теллапревира — не влияло на достижение УВО, таким образом вводная фаза не требуется при применении теллапревира. Также было показано, что существует возможность сокращения общей длительности лечения до 24 нед для больных с предшествующим рецидивом при достижении БВО.

Дополнительные анализы эффективности теллапревира у пациентов с существенными поражениями печени показали, что независимо от стадии фиброза и результатов предыдущего лечения тройная терапия с включением теллапревира обеспечивает более высокие показатели УВО по сравнению с двойной терапией, однако больным с циррозом необходима общая длительность лечения 48 нед. В ходе исследования ADVANCE 71% участников с циррозом достигли УВО, получая лечение с теллапревиром.

В клинических исследованиях у 60% пациентов достигнута авиремия на 4-й неделе терапии, что является достоверным предиктором достижения УВО при всех схемах применения теллапревира. Отмечено, что в зависимости от ответа на лечение к 4-й и 12-й неделе общий курс тройной терапии можно сократить до 24 нед при сохранении одинаково высоких шансов на получение УВО.

Таким образом, тройная терапия с применением пегИФН-α, рибавирина и теллапревира по сравнению со стандартной двойной терапией достоверно повышает шансы на достижение УВО у пациентов с ХГС 1 генотипа, как ранее не получавших лечения, так и с неудачей предыдущей противовирусной терапии.



Заведующая кафедрой инфекционных болезней Запорожского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Вячеславовна Рябоконт рассмотрела такие важные аспекты лечения ВГС, как переносимость терапии, мониторинг и коррекция побочных эффектов. Лектор отметила, что много лет назад такие же проблемы стояли перед врачами, когда они начинали применение пегилированных препаратов интерферона и рибавирина. Теперь понятно, что побочные действия не являются критичными и ими можно управлять. Ингибиторы вирусных протеаз, как и другие противовирусные препараты, не лишены побочных



РУ № UA/13519/01/01

эффектов, причем их спектр несколько иной, чем у интерферона и рибавирина. В целом по результатам плацебо-контролируемых исследований II/III фазы серьезные нежелательные явления зафиксированы у 7% пациентов, получавших теллапревир (3% в группе плацебо), а в 14% случаев нежелательные явления послужили причиной отмены препарата (у 4% участников — плацебо).

Профессор Е.В. Рябоконт детально проинформировала о коррекции одного из наиболее часто встречающихся на фоне тройной терапии нежелательного явления — анемии. Согласно результатам международных рандомизированных исследований прерывание лечения вследствие развития анемии на фоне приема теллапревира было отмечено лишь в 3% случаев. В рамках исследований в качестве метода коррекции анемии использовалось сниже-

ние дозы рибавирина, при этом уменьшение дозы до ≤600 мг/сут не оказывало значимого влияния на частоту достижения УВО у пациентов, получавших теллапревир.

Специфическим побочным эффектом препаратов прямого противовирусного действия является кожная сыпь, которая, как правило, сопровождается зудом. В 95% случаев это является проявлением легкой или умеренной степени тяжести, при которой отмена препарата не требуется. Сыпь редко прогрессирует и хорошо поддается лечению антигистаминными препаратами и местными кортикостероидами. За всеми пациентами, у которых возникла сыпь, необходимо проводить клиническое наблюдение до ее полного разрешения.

«При использовании тройной терапии для лечения ХГС очень важно учитывать риск развития лекарственных взаимодействий. Однако они не являются значимым препятствием для проведения эффективной противовирусной терапии. Это возможно благодаря фиксированной длительности назначения теллапревира — 12 нед, ограниченному списку препаратов, способных вступать во взаимодействия с ингибиторами протеазы, и возможностью их замены на другие лекарственные схемы», — отметила Елена Вячеславовна.

«Важнейшим преимуществом тройной терапии для пациентов с первым генотипом вируса гепатита С в сравнении с двойной схемой является то, что она увеличивает шансы таких больных на излечение и позволяет более индивидуально подбирать терапию каждому пациенту. При этом, если мы обеспечим больных и врачей всей необходимой информацией, проявление побочных эффектов можно свести к минимуму», — прокомментировала профессор О.А. Голубовская.

Также на конференции присутствовал директор общественной организации пациентов «Стоп Гепатит» Дмитрий Коваль. Дмитрий отметил, что с каждым днем арсенал лекарственных средств для лечения ВГС расширяется, специалистам приходится шагать в ногу с прогрессом. Пациенты часто сами ищут ответы на свои вопросы в информационном пространстве и нуждаются в высокопрофессиональных консультациях.

Оставить гепатит С в прошлом, сделать его историей для пациентов — задача, которую необходимо каждый день решать специалистам на местах. Внедрение в клиническую практику новых препаратов, таких как теллапревир, позволяет более индивидуально подходить к выбору терапии. Специалисты отметили, что тройная терапия с включением теллапревира существенно сокращает срок лечения, короткий курс тройной терапии — 12 нед с применением теллапревира — повышает приверженность пациентов к лечению.

Подготовил Дмитрий Молчанов

PHUA/INC/1114/0001

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Helicobacter pylori у дітей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии О.Г. Шадрин, Н.Е. Зайцева, Т.А. Гарынычева	21
Helicobacter pylori і рак желудка: современные возможности скрининга и профилактики Г.А. Соловьева	35
Бактериальные инфекции и цирроз печени	43-45
Сучасні можливості оптимізації результатів лікування неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у хворих похилого та старечого віку з атеросклерозом черевної аорти та мезентеріальних артерій Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, Н.В. Беляєва	46-48
Пациенты с синдромом Жильбера: новая тактика ведения М.Б. Щербинина	49-50
Неблагоприятные факторы среды обитания современного человека и токсические поражения печени В.М. Чернова	52-53

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Возможности дыхательного ¹³С-триглицеридного теста в диагностике внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и оценке эффективности ферментной терапии	3
Плейотропные эффекты рабепразола М.Ф. Осипенко, О.Д. Лопина, Д.Г. Эстулин	5
Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, А.Э. Дорофеев и др.	8-10
Синдром раздраженной кишки: механизм-обоснованный выбор терапии Т.Д. Звягинцева	11
Воспалительные заболевания кишечника: от современной классификации к эффективной терапии Ю.М. Степанов, А.Э. Дорофеев, S. Ghosh и др.	12-14
XXVII международная рабочая встреча Европейской группы по изучению Helicobacter pylori С.М. Ткач, А.Р. Левченко	14-15
Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: выбор ферментного препарата	17
Соціально-еволюційне та патогенетичне обґрунтування національної піраміди харчування Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко.	18-20
Постхолецистэктомический синдром: как избежать полипрагмазии? Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков	22-23
Епідеміологія інфекції Helicobacter pylori L.H. Eusebi, R.M. Zagari, F. Bazzoli	27
Лікувальна тактика при різних типах хронічного гастриту І.А. Коруля, С.Б. Власюк	28-29
Рациональный выбор ингибитора протонной помпы в практике гастроэнтеролога Ю.М. Степанов, И.Г. Палий, Н.Б. Губергриц, М.Ю. Зак	31-32
Функциональная патология в гастроэнтерологии: что нового?	33
V съезд Украинской гастроэнтерологической ассоциации: итоги, достижения и перспективы С.М. Ткач, О.Я. Бабак, Н.Б. Губергриц и др.	36-37
Гастроэнтерологическая патология: современные возможности повышения качества профилактики, диагностики и лечения С.М. Ткач, М.Б. Щербинина, А.К. Дуда	38-39
Роль спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника A. Annahazi, R. Roka, A. Rosztoczy, T. Wittmann.	40-42
Купирование абдоминального болевого синдрома у пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта	55
Тактика ведения больных после хирургического лечения воспалительных заболеваний кишечника И.Э. Кушнир	56-57
Объявлены лауреаты Нобелевской премии в области физиологии и медицины	58-59

ГЕПАТОЛОГІЯ

Вирусный гепатит С: как сделать его историей для пациентов? О.А. Голубовская, Л.В. Мороз, Е.В. Рябконь	6
Прогнозирование результатов противовирусной терапии хронического гепатита С на основании исследования неинвазивных маркеров фиброза И.А. Зайцев, В.В. Потий	60
VII симпозиум Ассоциации врачей-эндоскопистов Украины: новое в диагностике и лечении колоректального рака В.И. Никишаев, А.Н. Бурый, В.В. Грубник и др.	25-26

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

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

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37635
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов	
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Ірина Сандул	
	Аліна Пасьон	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько	
	Олена Дудко	
	Максим Маліков	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу. 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
	Наталія Дехтяр	
	Наталія Семенова	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Юлія Башкірова	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3. Підписано до друку 26.11.2014 р. Замовлення № . Наклад 15 000 прим. Юридично підтверджений наклад.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	
	Андрій Присяжнюк	
	Миросяла Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg week
new horizons, fresh ideas



Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, О.Я. Бабак, д.м.н., професор,
А.Э. Дорофеев, д.м.н., професор, И.Н. Скрипник, д.м.н., професор, О.В. Швец, к.м.н.,
Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух, И.А. Коруля, В.В. Харченко, К.Б. Аксентейчук

Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели

20-23 октября в г. Вене (Австрия) прошла Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя – United European Gastroenterology Week (UEGW-2014), которую ежегодно проводит Европейская ассоциация гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN).

В работе гастронедели приняли участие свыше 14 тыс. специалистов-гастроэнтерологов, эндоскопистов, гепатологов, нутрициологов, педиатров, фармакологов из более чем 150 стран Европы, Азии, Америки. В рамках гастронедели было проведено десятки симпозиумов, сессий, круглых столов. В составе украинской делегации в работе гастронедели приняли участие практические врачи, ученые со всех регионов страны.



Во время гастронедели (21 октября) было проведено заседание президиума Украинской гастроэнтерологической ассоциации (на фото), на котором был рассмотрен ряд вопросов жизнедеятельности Ассоциации. Кроме того, была проведена конференция в режиме онлайн с участием таких городов, как Киев, Львов, Харьков, Одесса и Днепрпетровск, во время которой врачи смогли услышать новую информацию по основным вопросам, обсуждаемым на гастронеделе.



Будущее здравоохранения в Европе: «ледниковый период» или «золотой век»?

В рамках гастронедели состоялся интересный симпозиум, посвященный будущему развитию медицины: «Здравоохранение в Европе 2040 г. – сценарий относительно заболеваний ЖКТ и печени». Было отмечено, что сотни тысяч европейцев ежегодно погибают от заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти патологии являются наиболее частой причиной первичных обращений к врачам и госпитализации. Более 1/3 всех острых госпитальных обращений связаны с заболеванием ЖКТ, и большинство европейцев посетили гастроэнтеролога по меньшей мере один раз за свою жизнь.

В связи с неизбежными изменениями внешней среды и необходимостью лучше им противостоять, а также с целью подготовиться к будущему Рабочая группа UEG по разработке дальнейших вариантов развития предложила ряд сценариев, которые могут оказать влияние на возможности гастроэнтерологической помощи в перспективе.

В рамках симпозиума выступили М. Farthing, N. Thapar (Великобритания), G. Burisch (Дания), T. Marga (Италия).

При построении сценариев здравоохранения-2040 были учтены как факторы, влияющие на нашу повседневную жизнь, но которые отдельный индивидуум не может изменить, так и индивидуальные факторы: политические коллизии; изменения климата; глобализация; миграция; религия; технология; научные открытия; резистентность к препаратам; самолечение; низкий комплаенс; социальное неравенство; старение населения; алкоголь и табакокурение; пищевая промышленность; будущее семейной и домашней медицины; будущее врача; изменение характера диагностики и лечения; стандартизация здравоохранения.

После многочисленных дебатов и дискуссий были предложены три одинаково вероятных сценария.

Один из сценариев развития – «ледниковый период». Истощение национальных ресурсов, изменение климата, постарение населения и экономический кризис способствуют общему снижению в Европе.

Европейский Союз более не существует, большая часть населения бедна, уровень безработицы довольно высокий, религиозные группы и альтернативные секты «здоровья» приобретают большое влияние. Свою лепту вносит также ухудшение внешней среды, включая загрязнение, повышенное содержание потенциальных канцерогенов. При «ледниковом периоде» развивается «раздвоенная» система оказания медицинских услуг, что приводит к коллапсу общественного здравоохранения в Европе. Старшее население, увеличение количества возрастных хронических болезней, таких как рак, резистентность к антибиотикам, а также отсутствие новых препаратов и распространение заболеваний, эпидемий – все это факторы, угрожающие популяции. Социальная необеспеченность людей и плохое финансирование здравоохранения способствуют повышению заболеваемости и смертности в общей популяции.

Большая часть населения не имеет доступа к медицине, а также подвергается болезням, ассоциированным с алкоголем, курением, ожирением. От отчаяния пациенты обращаются к альтернативной медицине или самолечению. Для богатого меньшинства существует прекрасная медицина, доступная в частном секторе. Наука становится зависимой от рынка, и страховые компании доступны только тем, кто может платить. Медицинские работники покидают Европу в поисках лучших условий и доступа к современным достижениям технологий и лечения. Пациенты также все чаще ищут помощи вне Европы.

Другой вариант развития событий – «силиконовый период».

Во время этого периода общие тенденции и кризис привели к изменениям на всех уровнях, таких как личное поведение, социальные приоритеты, промышленные стратегии и правительственная политика. Рост населения стимулировал инновации, что привело к широкому внедрению технологий. Социальные мероприятия направлены на сектор здравоохранения.

Европейский Союз все еще существует и вкладывает средства в модернизацию законопроектов в области здравоохранения по всей Европе. Имеется значительная популяция иммигрантов, пользующихся социальной безопасностью, что стимулирует использование ресурсов здравоохранения. Развитие технологий в «силиконовый период» способствует появлению высокотехнологического, экономически эффективного здравоохранения.

Разработаны e-алгоритмы, детализирующие профиль многих заболеваний благодаря генетическому скринингу с момента рождения. Люди ответственно относятся к мониторингованию своего здоровья, что способствует созданию электронных (e-health) карт пациентов. После внедрения электронных карт здоровья роль врача изменяется – вместо предоставления обеспечения здравоохранения врач assisteрует больному и помогает ему в понимании его e-health данных (электронных). Взаимопонимание и сотрудничество принесут пользу больному. Широкое распространение медиасредств способствует внедрению научных достижений.

В то же время введение в практику e-health (электронного здоровья) сопряжено с новой монетарной системой, которая несет риск использования неофициальных средств и даже криминальной опасности.

Третий сценарий – «золотой период». Приток иммигрантов и обширное перемещение европейцев привело к созданию объединенной Европы с разносторонней культурой. Перед нами – Соединенные Штаты Европы (СШЕ – USE) без границ, со стандартизированным обучением, системами экономики и законодательства, с универсальным доступом к медицинской помощи для всех. Экономический рост замедляется, особое внимание обращается на состояние внешней среды и на профилактическую медицину. Мир и стабильность характеризуют «золотой век» в Европе.

Под воздействием мощного централизованного общественного сектора частный сектор помогает внедрению обязательных профилактических программ. Детей с детства обучают важности сохранения здоровья, и у всех имеется позитивное отношение к профилактике заболеваний. В Европе существуют постоянно действующие основанные на профилактике стратегии, политика и практика. Высококачественная, экономически эффективная медицина доступна для всех, обеспечивается первично посредством e-health инициатив, поликлиник, недорогих медицинских центров

и помощи на дому. В Европе проводится постоянное медицинское образование и обучение по всему континенту. Врачи продолжают выполнять традиционную роль и обеспечивают пациентов помощью. Пациенты все больше используют электронную платформу для общения с профессиональными медиками и свободно перемещаются по Соединенным Штатам Европы для получения медицинской помощи и консультаций у лучших специалистов в специальных центрах.

Новые ингибиторы протонной помпы для решения старых проблем

Во время проведения гастронедели состоялся ряд спутных симпозиумов, где были представлены новые поколения медицинских препаратов для лечения гастроэнтерологической патологии. В частности, на спутном симпозиуме «Новые ингибиторы протонной помпы для современных пациентов» профессором Peter Malfertheiner была представлена общая картина распространения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в мире, экономические затраты, которые несут разные страны в связи с заболеваемостью, и обобщенная оценка эффективности лечения симптомов ГЭРБ при помощи ингибиторов протонной помпы (ИПП). Было показано, что применение ИПП наиболее эффективно купирует типичные кислотозависимые симптомы при ГЭРБ, такие как изжога, загрудинная боль, в меньшей степени регургитация у пациентов, у которых наблюдается корреляция симптомов с эпизодами патологического кислотного гастроэзофагеального рефлюкса (pH+). Однако уменьшение внепищеводных симптомов, в частности кашля, охриплости, проявления рефлюксной астмы, особенно у больных, у которых появление этих симптомов не связано по времени с кислотным рефлюксом, наблюдается у значительно меньшего количества пациентов, пролеченных ИПП. Таким образом, автор доклада делает вывод, что в настоящее время сохраняются определенные трудности в назначении наиболее точной индивидуальной кислотосупрессивной терапии.

Профессор David Metz изложил данные о направлениях усовершенствования терапии ИПП и направлениях в синтезе новых, более усовершенствованных ИПП. Несмотря на то что ИПП являются наиболее эффективными в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности ГЭРБ, часть пациентов остаются резистентными к терапии ИПП по разным причинам. Поэтому в мире продолжается изучение новых форм ИПП. Докладчик представил обзор таких исследований и их результаты. В частности, продолжается изучение влияния тенапрозола в исследованиях I фазы в Индии и II фазы в Корее, завершено исследование III фазы илапрозола. Препарат зарегистрирован к употреблению в Южной Корее, также в этой стране завершено исследование III фазы S-пантопрозола, разрешены к применению пантопрозол-магний и декслансопрозол с двойным замедленным высвобождением действующего вещества. Декслансопрозол является R-энантиомером лансопрозола и официально шестым ИПП, разрешенным к использованию в США. R-энантиомер лансопрозола катализируется преимущественно системой цитохрома CYP2C19, но имеет меньшую аффинность к этому ферменту в сравнении с рацематом лансопрозолом, а следовательно замедленный клиренс. Отличительной особенностью препарата является форма выпуска: капсулы с двойным замедленным высвобождением. Каждая капсула содержит 2 типа гранул с pH-зависимым высвобождением препарата, 1 часть – при pH 5,5 и 2 часть – при pH 6,75. Такой состав капсулы дает возможность удерживать pH на необходимом уровне в течение суток при однократном приеме препарата независимо от приема пищи. Продолжаются исследования эффективности препаратов ИПП в сочетании с другими компонентами. В частности, ожидается начало исследования III фазы препарата, содержащего омепразол и янтарную кислоту, пантопрозола в комбинации с домперидоном (завершено исследование III фазы, однако данные пока не опубликованы); омепразол немедленного высвобождения в комбинации с бикарбонатом натрия зарегистрирован в США, Индии, России.

R. Hunt (Канада) посвятил свой доклад безопасности использования ИПП. Было отмечено, что при плохом проглатывании и нарушенной моторике ИПП могут индуцировать эзофагит. В связи с затруднением процесса глотания

у пожилых людей, отдельных больных, а также в детском возрасте возникла необходимость создания перорально растворимых таблеток. По этой причине была разработана орально растворимая таблетка лансопризола 30 мг, содержащая 7 слоев микротаблеток. Она быстро растворяется на языке, ее можно растворять в воде, добавлять в пищу или вводить через зонд. Такая таблетка может использоваться в педиатрии, гериатрии и у больных со сниженным интеллектом.

Функциональная диспепсия

Большое внимание было уделено одной из особо сложных проблем в гастроэнтерологии — функциональной диспепсии (ФД). В секции «Новые мысли о функциональной диспепсии» **Jan Tack (Бельгия)** посвятил свой доклад диагностическим критериям ФД и вопросу их применения в клинической практике. Как известно, около 50% пациентов, наблюдаемых гастроэнтерологами, имеют симптомы, наличие которых не может быть объяснено обычными диагностическими методами (эндоскопией, радиологическими исследованиями, гистологическими и биохимическими тестами). Считается, что наличие симптомов у этих пациентов связано с нарушениями моторики и чувствительности. На сегодняшний день для постановки диагноза «функциональная диспепсия» все еще используются Римские критерии III (2006 г.). У части пациентов возможно присутствие перекреста с ГЭРБ, синдромом раздраженного кишечника (СРК). В некоторых случаях может наблюдаться наличие у больных перекрестного синдрома с обеими патологиями, что не исключает диагноз ФД. ГЭРБ может сопровождаться диспепсическими симптомами. При наличии типичных симптомов рефлюкса у пациента должен быть поставлен предварительный диагноз ГЭРБ.

В докладе рассматривались патофизиологические механизмы постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) и эпигастрального болевого синдрома (ЭБС). При ПДС и ЭБС в одинаковой степени нарушается опорожнение желудка от твердой пищи; гиперчувствительность к растяжению желудка больше выражена у пациентов с ЭБС; ослабление accommodation желудка значительно более выражено у пациентов с ПДС, чем при ЭБС. В исследовании, проведенном Carbone et al., инфекция *H. pylori* выявлялась у 7-8% пациентов с ПДС, при ЭБС *H. pylori* не обнаруживалась.

Также были освещены результаты исследований распространенности ФД в различных регионах: исследования Kalixanda (в скандинавских странах), Loianciand Monghidoro (Италия) и Olmsted (США). Результаты проведенных в Скандинавии и Италии исследований показали более высокую распространенность ПДС, чем ЭБС; в исследовании, проведенном в США, выявлено приблизительно одинаковую распространенность ПДС и ЭБС.

Ученым удалось разработать новый алгоритм ведения пациентов с ФД (**Camilleri and Stanghellini, NRGH, 2013**): при наличии диспепсических симптомов устанавливают предварительный диагноз «неисследованная диспепсия». Исключается прием препаратов, которые могут являться причиной возникновения диспепсии, назначается эмпирическая терапия, включающая метод test and treat, при наличии *H. pylori* или ИПП, прокинетики. После дообследования пациентам с установленной органической патологией проводится лечение в зависимости от выявленного заболевания. При постановке диагноза ФД у больных осуществляется терапия в зависимости от типа ФД: при ПДС назначаются прокинетики, 5НТ1А-агонисты, акотиамид, при неэффективности — ИПП; при ЭБС применяют ИПП, при неэффективности — прокинетики, 5НТ1А-агонисты, акотиамид. При отсутствии эффекта от терапии показано назначение антидепрессантов.

Продолжаются поиски эффективных лекарственных средств для лечения пациентов с ФД. Одним из перспективных лекарственных средств является препарат *Acotiamide*, назначаемый в дозе 100 мг 3 раза в день. Анализ исследований IIb и III фазы показал, что эффективность препарата при ЭБС не превышает таковую у плацебо, но при ПДС его действенность значительно превышает плацебо (исследования проведены в Японии и Европе). По данным японского исследования, препарат эффективен при длительной терапии у пациентов с ПДС.

Продолжается обсуждение проблемы ФД и наличия *H. pylori*. Уменьшение симптомов после эрадикации *H. pylori* у пациентов с ФД показано в многоцентровом рандомизированном проспективном когортном исследовании (Xu et al., 2013). В группах пациентов (ПДС и ЭБС) с успешно проведенной эрадикацией наблюдалось уменьшение симптомов на 52-й неделе после эрадикации по сравнению с больными, у которых эрадикация не проводилась или была неудачной. В этих группах наблюдалось ухудшение симптомов.

В заключение было сделано вывод об отсутствии абсолютных предикторов ответа на лечение или отсутствия ответа, весьма ограниченном клиническом значении критериев ФД. Необходимы новые подходы к диагностическим критериям ПДС и ЭБС, которые в настоящее время разрабатываются.

В докладе Stephan Bischoff (Германия) освещалась роль пищевой аллергии при диспепсии. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость может быть ассоциирована с (функциональной) диспепсией, однако контролируемые исследования по изучению и доказательствам такой

ассоциации отсутствуют. Отрицательные реакции на пищу часто наблюдаются у пациентов с (функциональной) диспепсией, они могут быть IgE или IgG-опосредованными (пищевая аллергия), клеточно-опосредованными (эозинофилы), неиммунными (липиды, белки, кислоты, объем пищи, глютен и т.д.).

Отрыжка, икота, аэрофагия

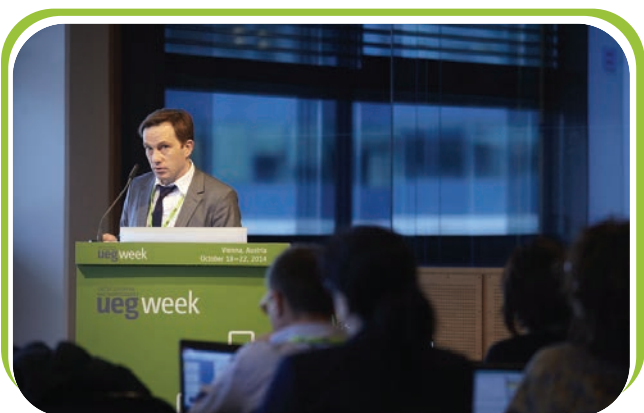
Большой интерес вызвала секция, посвященная ведению пациентов с редкими функциональными гастроинтестинальными расстройствами: отрыжкой, аэрофагией, руминацией и икотой.

Ведению пациентов с отрыжкой и аэрофагией был посвящен доклад **Arjan Bredenoord (Нидерланды)**. Основным методом диагностики чрезмерной отрыжки является 24-часовой пищеводный импеданс-мониторинг. Исследовался эффект отвлечения внимания на частоту отрыжки у 10 пациентов с чрезмерной отрыжкой. Проведено исследование эффекта речевой терапии: применение эзофагеальной речи, применялось 10 сессий по 45 мин. Для применения методики необходимы опытные логопеды. Терапия направлена на объяснение механизма, создание осведомленности о заболевании, обучение голосовому контролю — дыхание, речевые упражнения. Применение речевой терапии улучшило состояние у 10 пациентов из 11. Для лечения чрезмерной отрыжки применяется речевая терапия (логопедия) и поведенческая терапия.

Лекцию по икоте прочел **Mark Fox (Швейцария)**. Длительная (стойкая) икота, продолжающаяся более 48 ч и присутствующая более 1 мес, — редкое явление. Данное состояние требует всестороннего обследования пациента и лечения. Существует множество причин икоты: генетические, неврологические, раздражение вагуса/диафрагмального нерва, гастроинтестинальные расстройства, заболевания органов грудной клетки, кардиологические, токсико-метаболические, ятрогенные, послеоперационные, психогенные.



На сегодня протоколов или консенсусов по ведению пациентов с икотой не существует. Назначается эмпирическая терапия: хлорпромазин (не рекомендуется длительно из-за неврологических побочных эффектов) в дозе от 25 мг до 75 мг (максимальная доза), применение высоких доз ограничено из-за побочных эффектов (вызывает сонливость). Используется акупунктура. Не эффективны ИПП в двойных дозах, баклофен, габапентин.



Выводы: икота — это миоклоническое сокращение диафрагмы. Для лечения используется ограничение продуктов, часто вызывающих икоту. Трудноизлечимая (стойкая) икота ассоциирована с целым рядом патологических состояний. Начальное ведение сфокусировано на выявлении возможных причин. Эмпирическая терапия направлена на модуляцию диафрагмальной / вагусной функции. Используется немедикаментозная терапия: дыхательные упражнения, пакеты со льдом на шею. Фармакологическая терапия: баклофен, хлорпромазин, габапентин.

Michiel van Wijk (Нидерланды) осветил проблему руминации у младенцев, подростков и взрослых. Для диагностики используются Римские критерии III. Эпидемиология у взрослых: нет данных о распространенности, считается редкой патологией; в настоящее время стала выявляться чаще, среди заболевших преобладают женщины. Может ассоциироваться с умственной отсталостью, нарушением пищевого поведения (пищевыми расстройствами, в основном с булимией), эмоциональными, психическими нарушениями,

стрессовыми ситуациями. Большинство взрослых обладают нормальным уровнем интеллекта и не имеют психиатрического диагноза. В большинстве случаев причина не может быть выявлена. Эпидемиология у подростков: перекрестное исследование, проведенное среди подростков в возрасте 12-16 лет, выявило распространенность руминации у 5% опрошенных. Начало заболевания в большинстве случаев ассоциировалось с вирусными инфекциями (у 43%), с невирусными заболеваниями (у 7%), эмоциональными стрессами (7-10%), физическими повреждениями (4%). Эпидемиология у младенцев: данных нет, считается редкой патологией; потенциально для младенцев, ассоциировано с жестоким и пренебрежительным обращением с ребенком.

Патофизиология руминации: процесс индуцируется повышением интрагастрального давления, которое превосходит давление нижнего пищевого сфинктера; умышленное, но часто непроизвольное сокращение мышц живота; возможно присоединение гастроэзофагеального рефлюкса (вторичная руминация) и супрагастральная отрыжка.

Диагностика у взрослых и подростков основана на данных анамнеза и использовании Римских критериев III. Для диагностики также используется манометрия с высоким разрешением / антродуоденальная манометрия, комбинированная импеданс-манометрия. Диагностика у младенцев основана на клинической картине, инвазивные тесты противопоказаны.

В лечении взрослых используется «поведенческая терапия», главным образом, диафрагмальное дыхание, такие лекарственные препараты, как баклофен, а также фундопликация. Терапия подростков предусматривает диафрагмальное дыхание, мультидисциплинарное стационарное лечение при тяжелом течении с привлечением психологов, гастроэнтерологов, диетологов, психотерапевтов, специалистов по отдыху и др. Описаны клинические случаи с использованием жевательной резинки. Лечение младенцев направлено на помощь родителям (помочь изменить отношение к себе и ребенку, понять психические и эмоциональные потребности ребенка).

Keith Lindley (Великобритания) посвятил выступление циклической рвоте. Для диагностики используются Римские критерии III. Популяционное исследование у детей, проведенное в Ирландии, выявило распространенность синдрома циклической рвоты (СЦР) 3,15/100 тыс./год, средний возраст начала заболевания — 4 года, в 46% случаев заболевание начинается в возрасте младше 3 лет, 85% детей пропускали школу в связи с болезнью, 44% были госпитализированы. В течение СЦР выделяют 4 фазы: 1 — нет симптомов, 2 — продромальный период, характеризующийся тошнотой, нарушением антральной миоэлектрической активности, повышением уровней вазопрессина, адреналина, АКТИГ, пролактина, наличием вегетативных проявлений (симпатических — тахикардия, потливость, парасимпатических — расслабление проксимального отдела желудка, саливация), 3 — эпизод рвоты (позывы на рвоту/рвота, протрация/энцефалопатия, дистония, гипертензия, задержка мочи, вегетативная активация), 4 фаза — разрешение (выздоровление). Начало эпизода рвоты провоцируют инфекции, стрессы (как положительные, так и отрицательные), недосыпание, диета, менструация.

Для диагностики используются общеклинические исследования (анализы крови, мочи), уровня липазы/амилазы, кальция, FBC, LFT, метаболического профиля (во время эпизода), тест на беременность, контрастные исследования верхнего отдела ЖКТ. Дальнейшие исследования: верхняя эндоскопия и биопсия, МРТ мозга, вестибулярные функциональные тесты. Постановка диагноза «синдром циклической рвоты» требует исключения патологии, имитирующей СЦР, определение патологии, усугубляющей синдром.

Лечение СЦР в 1 фазе направлено на предотвращение эпизода (профилактика мигрени — ципрогептадин, амитриптилин, пропранолол). 2 фаза предусматривает применение лоразепама и/или ондансетрона, анальгетиков для снятия абдоминальной боли, использование сна, назначение триптана для снятия головной боли. 3 фаза нацелена на прекращение эпизода: лоразепам и ондансетрон, при неудаче седация хлорпромазин + дифенгидрамин. 4 фаза — лечение направлено на профилактику развития рецидива, диета.

Антимигренозная профилактика СЦР: препараты 1-й линии — пизотифен, пропранолол, препараты 2-й линии — амитриптилин, топирамат, низкие дозы флуоксетина, препараты 3-й линии — клонидин, коэнзим Q10, другие препараты — суматриптан. Эмпирически — L-карнитин.

В одном из исследований выявлена высокая эффективность терапии СЦР при применении комбинированного лечения с использованием коэнзима Q10, L-карнитина и амитриптилина (Richard G. Boles, 2011). Также показана эффективность блокатора NK1-рецепторов.

Вирусные гепатиты: роль новых ингибиторов протеаз

Внимание европейских гепатологов по-прежнему привлекает проблема лечения хронических вирусных гепатитов. **M. Manns (Германия)** и **P. Ferenci (Австрия)** в своих докладах остановились на новых схемах лечения хронического гепатита С (ХГС) без использования пегилированного интерферона (пегИФН) и рибавирина. Хотя ингибиторы

Продолжение на стр. 10.

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, О.Я. Бабак, д.м.н., професор, А.Э. Дорофеев, д.м.н., професор, И.Н. Скрипник, д.м.н., професор, О.В. Швеиц, к.м.н., Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух, И.А. Коруля, В.В. Харченко, К.Б. Аксентейчук



Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели

Продолжение. Начало на стр. 8.

протеазы первого поколения (телапревир и боцепревир) могут использоваться у больных вирусным ХГС, эти схемы ассоциируются со значительной токсичностью и лекарственным взаимодействием при высокой стоимости, что ограничивает их потенциальную пользу. Тройная антивирусная терапия с теллапревиром и боцепревиром оказалась менее эффективна при генотипе 1а, СТ и ТТ полиморфном IL-28B, а также у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение пегИФН/рибавирином. Второе поколение противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) включает ингибиторы протеазы NS3/4A, полимеразы HCV и неструктурного репликативного вирусного белка NS5a. К 2014 г. ряд ПППД успешно завершили прохождение клинических испытаний II фазы и будут доступны в практике. К ингибиторам протеазы относятся теллапревир, боцепревир, симепревир, фалдапревир, асунапревир, совапревир и др. Ингибиторы NS5a: даклатасвир, ледипасвир, саматасвир, ингибиторы полимеразы: софосбувир, делеобувир.

Комбинация ингибиторов NS5a и второго поколения NS3/4A протеазы или полимеразы без интерферона, но с рибавирином дала очень хороший результат (стабильная вирусологическая ремиссия в 90% случаев) с эффективностью при всех генотипах, меньшей токсичностью и при более коротком сроке лечения. Однако следует отметить, что все настоящие данные получены на небольших группах больных без прогрессирующего заболевания печени. Исследуется возможность использования новых ПППД в режимах без ИФН после трансплантации печени.

Согласно рекомендациям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) в 2014 г. в Европейском Союзе были лицензированы следующие ПППД:

- софосбувир (нуклеотидный аналог ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы) назначается в дозе 400 мг 1 раз в день;
- симепревир — ингибитор NS3/4A протеазы, доза 150 мг 1 раз в день;
- даклатасвир — ингибитор NS5a, доза 60 мг 1 раз в день.

Эти препараты рекомендуются вводить в схемы лечения больных со всеми генотипами ХГС как с пегИФН/рибавирином, так и без пегИФН и/или рибавирина в различных комбинациях.

Одним из наиболее важных представляется международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы ADVANCE, результаты которого были озвучены на одном из симпозиумов. Исследование включило 1088 пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее не получавших лечение. Цель исследования заключалась в оценке эффективности двух режимов по длительности приема теллапревира (8 и 12 нед) в комбинации с пегИФН α2a и рибавирином, а также в сравнении тройной терапии со стандартным лечением.

Общая продолжительность терапии составила 24 или 48 нед. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные, получавшие комбинированное лечение теллапревиром, пегИФН и рибавирином в течение 8 или 12 нед с последующим продолжением терапии пегИФН и рибавирином, значительно чаще достигали устойчивого вирусологического ответа — 69 и 75% соответственно в сравнении с получавшими стандартный курс лечения, эффективность которого составила 44%.

Была подтверждена эффективность терапии с применением симепревира в случае ХГС генотипа 1 в комбинации с пегИФН альфа и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечения или у которых предшествующее лечение на основе интерферона было неэффективным.

Новое в лечении печеночной энцефалопатии

В 2014 г. были приняты практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и EASL относительно печеночной энцефалопатии (ПЭ) при хронических заболеваниях печени. В докладе P. Ferenci (Австрия), касающемся проблемы лечения ПЭ, были отражены основные положения этого консенсуса. ПЭ следует классифицировать согласно типу основного заболевания, тяжести проявлений, длительности и провоцирующих факторов, к которым относятся инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, передозировка диуретиков, электролитные нарушения, запор и другие неидентифицированные факторы. Обращается внимание на важность устранения этих провоцирующих факторов, что само по себе приводит к улучшению у 90% больных. В лечении больных с ПЭ рекомендуется использовать следующие препараты: невсасывающиеся дисахариды — к ним относится лактулоза, которая благодаря пребиотическому

эффекту, ацидифицирующим свойствам, слабительному эффекту и невысокой стоимости остается препаратом первого выбора в лечении больных с ПЭ.

Рекомендуется назначать по 25 мл сиропа лактулозы каждые 12 ч до появления 2 раз в день мягкого стула. Следует помнить, что передозировка лактулозы может вызывать такие осложнения, как дегидратация, гипернатриемия, тяжелое раздражение кожи в перианальной области, и даже спровоцировать ПЭ. Рифаксимин изучен в ряде сравнительных исследований, где была подтверждена его эффективность и хорошая переносимость. В 3 сравнительных исследованиях по применению рифаксимины при длительной циклической терапии на протяжении 3-6 мес у больных с обратимой ПЭ было отмечено улучшение когнитивной функции и снижение аммониемии. При этом рекомендуется применять рифаксимин совместно с лактулозой. Такая комбинация является лучшей документированной схемой для поддержания ремиссии у больных, уже имевших один или более эпизодов ПЭ. Пероральные препараты аминокислот с разветвленной цепью согласно результатам метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований улучшают состояние больных с ПЭ. В то же время внутривенное введение таких препаратов было неэффективным.



Препараты, влияющие на метаболизм аммиака: орнитин-фенилацетат был изучен при ПЭ, но нужны дальнейшие исследования. Глицерилфенилбутират на фоне стандартной терапии (лактоза + рифаксимин) способствовал уменьшению эпизодов ПЭ и частоты госпитализации. L-орнитин-L-аспартат при внутривенном введении приводил к улучшению психометрических тестов и посттрандильного уровня аммиака в венозной крови. Пероральное введение этого препарата было неэффективно. Что касается



пробиотиков, их применение, подобно лактулозе, снижало появление повторных эпизодов ПЭ. Показано применение ингибиторов глутаминазы. Портосистемное шунтирование стимулирует ген интестинальной глутаминазы, поэтому применение ингибиторов интестинальной глутаминазы может уменьшать количество аммиака, продуцируемого в кишечнике. Неомидин — антибиотик, который давно используется в лечении ПЭ. Он является ингибитором глутаминазы. Метронидазол может использоваться только в виде коротких курсов, так как его длительное применение сопряжено с ото-, нефро- и нейротоксичностью. Флумазенил используется редко, по той причине что он способствует транзиторному улучшению ментального статуса, не улучшая показатели выживаемости. Последние рандомизированные контролируемые исследования внутривенного введения альбумина или изотонического раствора у больных с повторной ПЭ, получавших рифаксимин, не выявили разрешения ПЭ, но отметили улучшения выживаемости. Принято соглашение о том, что больным с ПЭ не следует назначать низкобелковое питание. Рекомендуемое потребление энергии — 35-40 ккал/кг при условии идеальной массы тела. Суточное потребление белка составляет 1,2-1,5 г/кг. Некоторое ограничение белка рекомендуется только в первые несколько дней появления ПЭ, но в последующем

его не следует продолжать. С целью уменьшения общего количества белка предпочтительно замещать его молочным, растительным белком или пероральным приемом аминокислот с разветвленной цепью. Результаты 11 исследований по изучению этих аминокислот показали, что они благоприятно влияют на поддержание массы тела.

У больных с алкогольным циррозом печени с тяжелым дефицитом витамина D (<10 нг/мл) имеется повышенный риск смерти, более частое развитие бактериальной инфекции. Эксперты советуют на фоне сбалансированной диеты назначать Ca (1000-1500 мг в сутки) и витамин D (400-800 МЕ в сутки). Это лечение способствовало уменьшению риска переломов и снижало развитие интеркуррентных инфекций.

H. Wedemeier (Германия) посвятил свой доклад новым достижениям в гепатологии. Он обратил внимание на то, что хотя статины могут быть гепатотоксичными, они уменьшают портальное давление и улучшают выживаемость после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Также было отмечено, что при первичном билиарном циррозе применение безафибрат улучшает биохимические показатели в случае неэффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Согласно последним данным пентоксифиллин не следует применять при тяжелом алкогольном гепатите.

Было принято считать, что вирус гепатита E (ВГЕ) с энтеральной трансмиссией вызывает только острый гепатит, однако данные последних лет (S. Sharma, Индия) указывают на возможность развития хронического гепатита E (ХГЕ) у больных с измененным гормональным статусом и подавленным иммунитетом. К этой категории относятся пациенты, перенесшие трансплантацию органов, ВИЧ-инфицированные, онкогематологические больные. Многие случаи вирусного ХГЕ диагностируются по положительной реакции на РНК ВГЕ в сыворотке крови и стуле свыше 6 мес после начала болезни. Систематические рекомендации по лечению ХГЕ пока отсутствуют. Противовирусное лечение у больных на фоне иммунодефицита осложняется возможностью тяжелых побочных эффектов. Так, интерферон повышает риск отторжения трансплантата, а рибавирин может вызвать тяжелую гемолитическую анемию. Отмечено, что особенно тяжело протекает вирусный гепатит E у беременных (смертность составляет 15-20%). ВГЕ встречается преимущественно в южных странах, в Юго-Восточной Азии и Африке, он может вызывать также заболевание у животных, преимущественно у свиней.

Представлен анализ данных по поводу терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Во внимание принимались рекомендации относительно лечения данных заболеваний EASL и AASLD.

Многообразие эффектов УДХК определяет достоверное замедление прогрессирования заболеваний печени.

Медикаментозное лечение ПБЦ, как и других холестатических заболеваний печени, условно можно разделить на терапию желчными кислотами и другими препаратами. Среди терапевтических подходов, базирующихся на использовании препаратов желчных кислот, наиболее эффективным является применение УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут. УДХК обладает холеретическим, цитопротекторным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и гипохолестеринемическим эффектами. Длительный прием УДХК улучшает биохимические показатели, включая уровень сывороточного билирубина, выживаемость, замедляет гистологическое прогрессирование, развитие цирроза и портальной гипертензии.

AASLD рекомендует использовать УДХК в лечении ПБЦ. Эта рекомендация соответствует классу I (уровень доказательств A). Терапия УДХК также способствует снижению затрат на лечение пациентов с ПБЦ по сравнению с таковыми при использовании плацебо (K.M. Boberg et al).

В настоящее время предпринимаются попытки использования комбинации различных препаратов, в частности УДХК с метотрексатом, будесонидом, колхицином и др. Ни одна желчная кислота, помимо УДХК, в настоящее время не рекомендована для лечения ПБЦ.

Проблема оверлап-синдрома, состоящего в сочетании у одного пациента ПБЦ и аутоиммунного гепатита (АИГ), очень сложна как в плане неблагоприятных исходов заболевания, так и его лечения. Учеными проведен ретроспективный анализ результатов различных стратегий лечения у 88 пациентов с диагнозом ПБЦ-АИГ из 7 центров в 5 странах. Авторы делают заключение, что при сравнительно нетяжелых формах ПБЦ-АИГ в большинстве случаев может быть эффективной УДХК-монотерапия. Тяжелые формы заболевания требуют сочетания УДХК с иммунодепрессантами (Ozaslan E).

Gurung V. предоставил результаты обновленного Кокрановского обзора эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств при холестазах беременных. В метаанализ включили 21 испытание с участием 1197 женщин. В исследованиях изучалась эффективность 11 различных лекарственных препаратов и альтернативных средств, в том числе УДХК, холестирамина, адеметионина, дексаметазона, активированного угля, шалфея и др., в 15 различных прямых сравнениях и в сравнении с плацебо. Авторы обзора заключили, что из всех существующих подходов к терапии холестаза беременных наибольшая доказательная база накоплена для препаратов УДХК, особенно в отношении влияния на кожный зуд.

Продолжение в следующем номере.



Синдром раздраженной кишки: механизм-обоснованный выбор терапии

По материалам V съезда Украинской гастроэнтерологической ассоциации
(18-19 сентября, г. Киев)

Синдром раздраженной кишки (СРК) остается одним из наиболее частых функциональных расстройств органов пищеварения и часто ставит в тупик не только врачей общей практики, но и гастроэнтерологов, поскольку каких-либо специфических диагностических подходов пока не существует. Тем не менее, по результатам европейских исследований, актуальность проблемы растет и выбор терапии СРК с учетом длительного течения и рецидивирования расстройства является ответственным шагом. В рамках секции, посвященной заболеваниям кишечника, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева рассмотрела современные представления о патогенезе СРК и терапевтические возможности в зависимости от преобладающих механизмов развития расстройства.

— Термин «синдром раздраженной кишки» был предложен 50 лет назад, а сегодня это функциональное расстройство выходит на первые позиции по распространенности в развитых странах. В рамках 20-й Объединенной европейской гастроэнтерологической недели (октябрь 2012 г., г. Амстердам, Нидерланды) N. Talley сообщил результаты проведенного в 2012 г. метаанализа 80 исследований, согласно которому общая распространенность СРК в мире составляет 11%. Заболевание считается доброкачественным и не угрожает жизни пациентов, однако приносит им дискомфорт и социально-экономические последствия. По результатам интернет-опроса, в котором участвовали 1012 жителей Бельгии, профессор J. Task выявил симптомы СРК по Римским критериям III у 14% опрошенных. При более тщательном обследовании было установлено, что клинические проявления расстройства снижают качество жизни и работоспособность, соответственно, у 57 и 30% пациентов. Социальный статус и материальное благополучие не влияют на развитие и течение СРК, этому расстройству в одинаковой степени подвержены представители разных слоев общества. Чаще СРК развивается у лиц трудоспособного возраста и составляет >25% обращений за медицинской помощью гастроэнтерологического профиля в странах Европы и США (Muller-Lissner, 2002; Inadomi, 2003).

Несмотря на то что определение СРК и его клинические проявления широко известны, в Украине этот диагноз ставят достаточно редко. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, в 2012 г. пролечено 29 846 пациентов, из них у 12 444 диагнозов СРК был установлен впервые.

Этиология и патофизиология СРК не до конца изучены, преобладает многофакторная концепция. Некоторые исследователи склонны считать СРК психосоматическим расстройством, которое реализуется по оси «головной мозг — кишечник — головной мозг». В развитии симптомов СРК важную роль отводят повышению висцеральной чувствительности (снижению порога чувствительности рецепторов кишечника к нейромедиаторам, местным гормонам, болевым стимулам). Третьим компонентом патогенеза СРК является нарушение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

Перечисленные патогенетические механизмы могут запускаться разными predisposing и триггерными факторами, формируя индивидуальную клинику и течение СРК, поэтому не существует универсальных подходов к лечению пациентов с этим расстройством.

Как психосоматическое расстройство СРК обусловлено в основном хроническим стрессом. При наличии генетической предрасположенности и под влиянием семейных и социальных факторов формируются личностные особенности и психологический тип, у которого при низкой устойчивости к стрессу и слабой социальной поддержке возникает симптомокомплекс СРК. Тревожные и депрессивные расстройства встречаются у 2 из 3 пациентов с СРК.

Доказано, что низкая масса тела при рождении (менее 2,5 кг) увеличивает риск развития СРК, а первые симптомы расстройства у людей с таким анамнезом появляются на 8 лет раньше, чем у лиц, которые родились с нормальной массой тела.

Достоверным фактором развития СРК также является кишечная инфекция. Постинфекционная форма составляет 24-32% всех случаев СРК и наблюдается обычно через 3 мес после перенесенной бактериальной или вирусной острой кишечной инфекции, чаще у женщин с невротическими чертами личности. Развитию СРК способствуют избыточная микробная контаминация тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) и дисбиоз толстой кишки.

Хроническое воспаление слизистых оболочек кишечника также может приводить к нарушениям моторики и провоцировать симптомы СРК. Кишечные симптомы язвенного колита в стадии ремиссии очень напоминают клиническое течение СРК.

Определенное значение имеют особенности режима питания и другие алиментарные факторы. Торопливость во время еды и отказ от завтрака нарушают желудочно-кишечный транзит и вызывают запор.

Продолжается изучение такого фактора, как гормональный дисбаланс. Избыточный выброс медиаторов APUD-системы, холецистокинина, мотилина, серотонина, стимулирующих перистальтику, секрецию воды и электролитов, в просвет кишки может спровоцировать спастические болезненные сокращения.

Таким образом, в зависимости от триггерных факторов выделяют несколько типов СРК:

- стрессиндуцированный (связанный с выбросом нейромедиаторов и гормонов стресса);
- обусловленный гормональными колебаниями (связанный с менструальным циклом, беременностью, дисфункцией щитовидной железы);
- вызванный алиментарными факторами (торопливостью во время еды, отказом от завтрака, дефицитом пищевых волокон в рационе);
- постинфекционный (у каждого третьего пациента после перенесенной кишечной инфекции).

Основные симптомы СРК в англоязычной научной литературе обозначаются аббревиатурой ABCD:

- A — абдоминальная боль или дискомфорт (abdominal pain);
- B — вздутие (bloating);
- C — запор (constipation);
- D — диарея (diarrhea).

Абдоминальная боль или дискомфорт при СРК могут быть обусловлены объективными факторами: спастическими сокращениями кишки, метеоризмом, висцеральной гиперчувствительностью, а также особенностями субъективного восприятия боли, которое формируется в центральной нервной системе.

В целом, СРК характеризуется повышением моторной активности кишечника.

В зависимости от состояния тонуса и перистальтической активности циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры формируется один из двух типов моторных нарушений:

- ускоренный транзит химуса по кишке, обусловленный повышением пропульсивной активности продольного гладкомышечного слоя с развитием диареи как основного проявления СРК;
- замедленный транзит содержимого за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры толстой кишки (спастическая дискинезия) с развитием другого преобладающего симптома СРК — запора.

С учетом преобладающего механизма нарушений кишечной моторики выделяют клинические варианты СРК с запором и диареей.

Общепринятых подходов к ведению пациентов с СРК не разработано. Поскольку диагноз функционального расстройства является диагнозом исключения, на первом этапе диагностики следует тщательно собрать анамнез и назначить исследования, направленные на поиск возможных органических причин предъявляемых жалоб и наблюдаемых симптомов. При отсутствии таковых необходимо попытаться выявить ключевые факторы развития функционального расстройства. Соответствующее лечение или профилактические мероприятия могут быть направлены на коррекцию нарушений моторики кишечника, висцеральной гиперчувствительности, психоэмоциональных факторов (рациональная психотерапия, изменение отношения к своему состоянию), пищевых предпочтений и привычек, устранение последствий кишечных инфекций, хронического воспаления.

Поскольку большинство экспертов признают спастическую дискинезию кишечника преобладающей причиной развития симптомокомплекса СРК, практически всем пациентам в качестве первого шага предлагается терапия спазмолитиками, которые считаются классикой терапии СРК. Их эффективность подтверждает метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований (Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y., 2001) с участием в общей сложности 1888 пациентов (945 получали спазмолитики, 943 — плацебо). Анализировались результаты терапии шестью препаратами: циметропия бромид (5 исследований), гиосцин (3), мебеверин (5), отилония бромид (4), пинаверия бромид (2) и тримебутин (4). По всем критериям эффективности спазмолитики достоверно превосходили плацебо: общее улучшение состояния наблюдалось у 56% пациентов на фоне приема спазмолитиков против 38% в группах плацебо ($p < 0,001$); уменьшение боли — у 53 против 41% ($p < 0,001$), по частоте побочных эффектов без значимых различий между группами активного лечения и плацебо.

В настоящее время национальными практическими руководствами разных стран рекомендуются следующие спазмолитики: отилония бромид, пинаверия бромид, мебеверин, тримебутин, гиосцин, альверин и масло мяты перечной.



Т.Д. Звягинцева

Наиболее эффективным из них является отилония бромид.

Отилония бромид (Спазмомен, «Берлин-Хеми») — спазмолитик миотропного действия с избирательным влиянием на моторику толстой кишки. Высокая клиническая эффективность препарата у пациентов с СРК обусловлена тремя механизмами действия. Первый механизм — регуляция уровня внутриклеточного кальция, необходимого для сокращения гладкомышечных волокон. Связываясь с потенциалзависимыми кальциевыми каналами L-типа, отилоний препятствует попаданию кальция из внеклеточного пространства и блокирует его мобилизацию из внутриклеточных депо — аппарата Гольджи и саркоплазматического ретикулума. Этот механизм имеет наиболее значимое влияние на сокращения толстой кишки. Второй механизм — блокада М3-подтипа мускариновых рецепторов, благодаря чему прерывается холинергическое сокращение гладкомышечного слоя кишки. Кроме того, благодаря блокаде тахикининовых рецепторов NK1, NK2 афферентных нервных клеток отилония бромид устраняет висцеральную гиперчувствительность.

По мнению европейских экспертов (Clave P., Tack J., Voeckxstaens G.E., 2012), отилония бромид является безопасным и хорошо переносимым спазмолитиком, превышающим эффект плацебо по уменьшению частоты и тяжести абдоминальной боли и вздутия при всех подтипах СРК.

Применение прокинетики при СРК обосновано необходимостью нормализации желудочно-кишечного транзита, который часто нарушен у данной категории пациентов. В настоящее время с этой целью применяются в основном селективные антагонисты дофаминовых рецепторов желудочно-кишечного тракта: домперидон, мотилак и итотрида гидрохлорид. Наиболее совершенной молекулой в настоящее время является итотрида гидрохлорид, который, помимо блокады D2-рецепторов, проявляет антихолинэстеразный эффект и оказывает модулирующее влияние на систему гастроинтестинальных гормонов (мотилин, соматостатин), что обеспечивает синхронизацию моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки.

Кроме того, в отличие от большинства прокинетиков, метаболизм которых зависит от состояния ферментной системы цитохрома P450 печени, итотрида метаболизируется флавиномоноксигеназой, поэтому не вступает во взаимодействие с другими препаратами, например ингибиторами протонной помпы.

Лектор представила результаты собственного исследования (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2013), в котором у пациентов с сочетанной функциональной патологией (СРК с запором и функциональная диспепсия) на фоне 2-недельного приема итотрида гидрохлорида в 76,9% случаев были зафиксированы не только уменьшение диспепсических симптомов, но и нормализация частоты и консистенции стула.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Воспалительные заболевания кишечника: от современной классификации к эффективной терапии

Во второй день V съезда Украинской гастроэнтерологической ассоциации отдельная секция была посвящена проблеме заболеваний кишечника. Предлагаем читателям краткий обзор выступлений украинских и зарубежных ученых, посвященных современным возможностям диагностики и лечения неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК).

Открыл работу секции директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепр-петровск), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов. В содержательной лекции, посвященной современным тенденциям диагностики и лечения функциональных и органических заболеваний толстой кишки, было уделено внимание и проблеме воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Долгое время в Украине не велся статистический учет этих нозологий. Приказом МЗ Украины № 511 от 17.06.2013 г. в формы статистической отчетности № 12 и № 20 наряду с другими гастроэнтерологическими заболеваниями внесены НЯК и БК, что открывает возможности реальной оценки распространенности этих заболеваний и планирования ресурсов здравоохранения. За 2013 г. в Украине зарегистрирован 9421 случай НЯК, что соответствует распространенности 20,8 на 100 тыс. населения. В 1296 случаях этот диагноз был установлен впервые.

В соответствии с современными представлениями о роли аутоиммунного воспаления в патогенезе ВЗК наиболее прогрессивным и эффективным методом терапии в настоящее время является биологическая терапия препаратами моноклональных антител к провоспалительным факторам. Позиции лидера на рынке иммунобиологических препаратов удерживает Хумира (адалимуаб) — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG1) с высокой степенью сродства и специфичностью к растворимому фактору некроза опухоли (ФНО). Связываясь с ФНО, адалимуаб нейтрализует его биологические эффекты путем блокирования его взаимодействия с рецепторами на поверхности клеток.

Адалимуаб одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для использования у пациентов с активным ЯК среднетяжелого и тяжелого течения и тех больных, которые не отвечают либо не переносят традиционную терапию, на основании результатов рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований ULTRA 1 и ULTRA 2.

Ранее была накоплена убедительная доказательная база применения адалимуаба у пациентов с БК. На фоне поддерживающей терапии адалимуабом на протяжении года частота оперативных вмешательств в группе плацебо была до 6 раз выше, чем в группе адалимуаба (Feagan B.G. et al., 2008).

Доказательная база биологической терапии ВЗК более подробно проанализирована в следующих лекциях. Что касается реального положения дел в Украине, то, как отметил Ю.М. Степанов, существующая сегодня практика подходов к диагностике и, соответственно, к лечению заболеваний кишечника не учитывает разновидности и формы заболевания, связанные с различной этиологией. Этим объясняются неудовлетворительные результаты лечения у значительной части пациентов.

Доктор медицинских наук, профессор Андрей Эдуардович Дорофеев (Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького) прочел две лекции — по НЯК и БК. Лектор отметил принципиальные различия между этими заболеваниями. Если при БК могут сегментарно поражаться любые отделы ЖКТ, причем воспалительные изменения распространяются на все слои стенки кишки, обуславливая предрасположенность к формированию стенозирующих

и пенетрирующих осложнений, то при язвенном колите локализация поражения ограничена исключительно толстой кишкой и воспаление редко распространяется глубже слизистой оболочки. Соответственно, и подходы к ведению пациентов с разными формами ВЗК существенно различаются.

В лекции по язвенному колиту профессор А.Э. Дорофеев представил Монреальскую классификацию заболевания, которая учитывает возраст больных, распространенность колита, активность воспаления и другие параметры. В отличие от БК для ЯК не существует единого индекса активности заболевания, поэтому нет точного определения ремиссии. На практике чаще используется неполный индекс Мейо. Полный индекс Мейо требует проведения эндоскопии, что возможно не на всех визитах пациента.

На основании собственных исследований лектор выделил дополнительные предикторы тяжелого течения НЯК:

- генетическая предрасположенность;
- выраженность аутоиммунной агрессии;
- степень метаболических нарушений (абсорбции, детоксикации);
- нарушения кишечной микрофлоры.

В качестве генетических маркеров предрасположенности к НЯК и раку кишечника изучены гены NOD2/CARD15, VDR, TLR3, TLR4. Если у большей части (42%) пациентов с дистальными формами и легким течением НЯК мутации указанных генов отсутствовали, то у всех больных с тяжелыми распространенными формами заболевания были выявлены полные или неполные мутации.

Специфическими аутоиммунными маркерами НЯК являются антитела к бокаловидным клеткам и гранулоцитам (выявлены у 28 и 67% пациентов соответственно), а при БК — антитела к протокам поджелудочной железы и S. cerevisiae (39 и 67% соответственно).

Целями лечения НЯК являются индукция и поддержание ремиссии (не только клинической, но и гистологической), повышение качества жизни больных и профилактика рака кишечника. На выбор терапии НЯК влияют распространенность, локализация, клиническая форма, степень тяжести, клиническая, эндоскопическая и гистологическая активность заболевания, а также наличие внекишечных поражений (чаще всего суставов, кожи и печени).

Алгоритмы выбора лечения в настоящее время регламентированы рекомендациями Европейского общества болезни Крона и колита (ЕССО) и рабочей группы Украинской гастроэнтерологической ассоциации. Ведение пациентов с НЯК и другими формами ВЗК должно осуществляться совместно гастроэнтерологом и хирургом-колопроктологом.

Пирамида лечения НЯК в зависимости от тяжести заболевания представлена на рисунке 1. Препараты месалазина остаются первой линией терапии всех форм НЯК. При дистальном колите лечение должно начинаться с топических форм месалазина (ректальные суппозитории), а при недостаточной эффективности следует присоединять пероральный прием. Это повышает биодоступность препарата и эффективность лечения, особенно у больных с левосторонним и тотальным колитом. Аналогично кортикостероиды в качестве второй линии терапии могут применяться в топических формах (при легком течении НЯК) или в комбинации топические + системные формы.

Лектор отметил, что в развитых странах наблюдается тенденция к более раннему назначению биологической терапии. В настоящее



время препараты моноклональных антител к ФНО являются терапией второй линии при неэффективности препаратов месалазина и глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ЯК. Биологическая терапия ЯК средней и высокой активности способствует репарации слизистой оболочки толстой кишки и индукции ремиссии уже в первые недели лечения у пациентов, резистентных к терапии кортикостероидами и/или иммуносупрессорами, что было показано в исследовании ULTRA 1 с адалимуабом. В исследовании ULTRA 2 длительный прием препарата позволял удерживать пациентов в ремиссии до 52 недель. Доказано, что комбинированная терапия любыми иммуносупрессорами менее эффективна по сравнению с монотерапией анти-ФНО. Использование биологической терапии является альтернативой колэктомии у больных с тяжелым стероидорезистентным НЯК. Также раннее назначение анти-ФНО терапии целесообразно пациентам с внекишечными проявлениями НЯК: при наличии поражений суставов и позвоночника, гангренозной пиодермии, склерозирующего холангита.

В лекции, посвященной БК, профессор А.Э. Дорофеев также акцентировал внимание на Монреальской классификации клинических форм заболевания, которая учитывает:

- возраст больных (чем раньше дебютирует БК, тем агрессивнее ее течение);
- локализацию воспалительного процесса (в отличие от НЯК при БК могут поражаться любые отделы ЖКТ — от полости рта до прямой кишки);
- клинические проявления БК (неосложненное, стенозирующее или пенетрирующее течение);
- наличие перианальных изменений.

Тяжесть (клиническую активность) БК оценивают по индексу Беста (CDAI). Клиническая ремиссия констатируется при значениях CDAI <150. Значения выше 450 свидетельствуют о высокой активности (тяжелом течении) БК. К неудобствам этой методики лектор отнес необходимость ведения пациентом дневника самонаблюдения, определения гематокрита и массы тела в момент расчета индекса.

Кроме того, при выборе терапии БК, так же, как и у пациентов с НЯК, следует учитывать наличие внекишечных поражений.

Цели лечения БК созвучны целям лечения НЯК — индукция ремиссии, поддержание ремиссии без кортикостероидов, профилактика осложнений, предупреждение операций и повышение качества жизни больных.

Ориентиром для выбора лечения служит Второй европейский консенсус, основанный на доказательствах, по диагностике и лечению БК (ЕССО, 2010). Терапия назначается в соответствии с локализацией, клиническим вариантом и активностью БК согласно Монреальской классификации. При терминальном илеите (L1) показаны топические стероиды и/или месалазин перорально; при изолированном поражении толстой кишки (L2) — присоединение к этой терапии ректальных форм месалазина; при комбинированном поражении тонкой и толстой кишки (L3) — топические стероиды, месалазин перорально и ректально и/или системные кортикостероиды, цитостатики, биологическая терапия; при локализации процесса в верхних отделах ЖКТ (L4) показаны системные кортикостероиды и/или цитостатики, а также биологическая терапия.

При подозрении на стенозирование, пенетрирующее течение или при наличии перианальных изменений в обязательном



Рис. 1. Базисное лечение НЯК

порядке необходима консультация хирурга. Однако современная биологическая терапия во многих случаях является альтернативой хирургическому вмешательству.

БК является прогрессирующим заболеванием, в естественном континууме которого можно выделить окно терапевтических возможностей. Это промежуток времени от постановки диагноза до развития рецидивов и формирования осложнений, когда есть возможность замедлить прогрессирование воспаления, достичь глубокой ремиссии путем назначения биологической терапии, предотвратить или отсрочить таким образом оперативное вмешательство и инвалидизацию пациента.

Своевременное назначение моноклональных антител к ФНО, в частности адалимумаба, эффективно для индукции клинической ремиссии (по данным исследования CHARM), а также достижения эндоскопической ремиссии БК (по данным исследования EXTEND). Ранее назначение дает лучший клинический эффект. Кроме того, в исследованиях CHARM и ADHERE было доказано, что длительная поддерживающая монотерапия адалимумабом снижает частоту госпитализаций и хирургических вмешательств.

При фистулизирующем течении БК антибиотикотерапия эффективно уменьшает выраженность симптомов, но редко приводит к закрытию фистул. Эффективность по закрытию фистул и поддержанию ремиссии продемонстрировали азатиоприн и анти-ФНО препараты (адалимумаб, инфликсимаб). При наличии осложненных фистул при БК согласно обобщенным данным консенсуса ЕССО назначение антагонистов ФНО рекомендуется в качестве второй линии терапии после применения антибиотиков, азатиоприна и адекватного дренирования.

Отдельное внимание лектор уделил послеоперационному ведению больных БК. Резекционным операциям подвергается до 80% пациентов на разных этапах течения заболевания, однако резекция не обеспечивает излечения, и вновь развиваются обострения болезни. Их частота при отсутствии лечения или неправильном ведении больных в послеоперационном периоде составляет 65-90% в первый год и 80-100% в течение 3 лет. Самым точным предиктором обострений является эндоскопическая картина БК. В исследовании РОСЕР была показана эффективность поддерживающей терапии адалимумабом для профилактики послеоперационных обострений БК, при этом адалимумаб оказался эффективнее 6-меркаптопурина: частота достижения эндоскопической ремиссии на 6-м месяце после резекции составила 93,8 против 62,2%; $p=0,024$ (De Cruz P. et al., 2012).

Таким образом, ведение пациентов с ВЗК должно осуществляться совместно терапевтами и хирургами. Биологическая терапия (адалимумаб, инфликсимаб) является современной и эффективной терапией 2-3-й линии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВЗК, но при наличии

неблагоприятных прогностических признаков рекомендуется раннее применение антагонистов ФНО.

Центральным событием секции по заболеваниям кишечника стали две онлайн-лекции профессора медицины, микробиологии и иммунологии, руководителя медицинского факультета университета Калгари (Канада) Subrata Ghosh. В первой презентации были более подробно рассмотрены доказательная база и возможности биологической терапии ВЗК.

С внедрением биологической терапии профессор Ghosh связывает тенденцию к уменьшению числа плановых колэктомий у пациентов специализированных клинических центров США и Канады, которая прослеживается с 2002 года. У многих больных хроническим ЯК биологическая терапия позволяет добиться стабильной ремиссии, отказаться от инвалидизирующей операции с возможными осложнениями или отсрочить ее выполнение.

Биологические препараты у больных ЯК изучались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях ULTRA 1 и ULTRA 2 (адалимумаб), ACT1 и ACT2 (инфликсимаб), PURSUIT (голимумаб) и GEMINI (ведолизумаб). Лектор отметил, что из-за различий в дизайне и критериях включения пациентов по результатам этих исследований нельзя напрямую сравнивать эффективность разных биологических препаратов. Так, в исследовании ULTRA 1 оценивалась только частота индукции ремиссии на 8-й неделе терапии адалимумабом, а затем открыто проводилась поддерживающая терапия в течение года, а в исследовании ULTRA 2 первичными конечными точками были и индукция ремиссии на 8-й неделе, и ремиссия на 52-й неделе поддерживающей терапии, причем плацебо-контроль присутствовал на протяжении всего исследования. В исследовании PURSUIT и GEMINI с новыми анти-ФНО препаратами проводили две рандомизации пациентов: в фазу поддерживающей терапии рандомизировали только тех участников, которые достигли ремиссии в первые 6 недель.

Важно отметить, что в оба исследования адалимумаба включали пациентов, которые плохо отвечали на предыдущую терапию стероидами и/или иммуномодуляторами, то есть с тяжелым течением ЯК. Кроме того, в исследовании ULTRA 2 участвовали пациенты с опытом неудачной анти-ФНО терапии.

В исследовании ULTRA 1 был определен оптимальный режим дозирования адалимумаба для индукции ремиссии ЯК в первые 8 недель: 160 мг в первый день и 80 мг через 2 недели. Этот же режим индукции применяли в исследовании ULTRA 2. Для поддерживающей терапии препарат назначали по 40 мг через неделю в обоих исследованиях.

В результате частота терапевтического ответа в исследовании ULTRA 2 была достоверно выше, чем при использовании плацебо, уже со 2-й недели: 39,1 против 19,9% по частичному индексу Мейо ($p<0,001$), что расценивается как быстрое начало действия адалимумаба. Дальнейшая динамика ответа

на терапию адалимумабом по сравнению с плацебо в ходе 52-недельного наблюдения представлена на рисунке 2. На 52-й неделе ремиссия ЯК по критериям частичного индекса Мейо была достигнута у 22,2% пациентов, что достоверно выше результата в группе плацебо (11,0%; $p<0,001$).

Профессор Ghosh обратил внимание на то, что эффективность адалимумаба в исследовании ULTRA 2 была выше у тех пациентов, которые ранее не получали анти-ФНО препаратов, и, таким образом, подчеркнул важность раннего использования эффективной биологической терапии ЯК.

В ходе дополнительного анализа результатов исследования было установлено, что на фоне поддерживающей терапии адалимумабом значительно снижается потребность пациентов в кортикостероидах (Sandborn W. et al., 2012) и, что особо подчеркнул лектор, достоверно по сравнению с плацебо уменьшается как общая частота госпитализаций, так и частота госпитализаций по причине обострений и осложнений ЯК (Feagan B.G. et al., 2012).

Опираясь на результаты исследований биологических препаратов, профессор Ghosh представил алгоритм ведения больных ЯК, который уже применяется в клинике университета Калгари. Основной принцип сводится к раннему назначению анти-ФНО терапии при неэффективности кортикостероидов (определяется в течение 2-4 недель лечения) или азатиоприна (определяется в течение 8-12 недель терапии).

Подобный подход лектор представил и в части доклада, посвященной БК. 5-аминосалицилаты при БК не эффективны, за исключением самых легких форм колита. При отсутствии ответа на терапию адекватными дозами кортикостероидов в течение 2-4 недель или азатиоприном в течение 3 мес следует рассмотреть возможность назначения анти-ФНО терапии.

Кандидатами на назначение ранней анти-ФНО терапии являются пациенты с предикторами неблагоприятного прогноза: с ранним дебютом БК (особенно моложе 20 лет), с поражением тонкой кишки на большом протяжении, с тяжелым поражением верхних отделов ЖКТ, с периаанальными фистулами и абсцессами, ранним развитием стриктур и пенетраций, глубокими язвами толстой кишки.

В пользу раннего назначения анти-ФНО терапии свидетельствуют результаты плацебо-контролируемых исследований адалимумаба. В исследовании CHARM у пациентов с длительностью БК менее 2 лет доля достижения ремиссии на 56-й неделе терапии адалимумабом составила 51%, а у пациентов, которые начали получать биологическую терапию через 5 лет и более от момента постановки диагноза, результат был существенно скромнее — 35% (Schreiber S. et al., 2007). В исследовании EXTEND раннее назначение адалимумаба чаще способствовало полному заживлению слизистых оболочек пораженных органов ЖКТ, чем при использовании у пациентов со стажем БК 5 лет и более (Sandborn W. et al., 2010).

Результаты терапии во многом зависят от фенотипа или клинической формы БК. При 5-летнем наблюдении за больными БК частота выполнения резекционных операций на фоне анти-ФНО терапии оказалась наименьшей у пациентов с клинической формой B1 (воспаление слизистой оболочки без стриктур и пенетраций) по сравнению с пациентами с наличием стенозов (клиническая форма B2), пенетраций (B3) (Morgan G.W. et al., 2014).

Данные других исследований позволяют получить ответы на вопросы, как долго можно поддерживать ремиссию БК на биологической терапии и что произойдет после ее отмены. Согласно результатам исследования ADHERE, в котором продолжалось открытое лечение адалимумабом пациентов с ремиссией на 56-й неделе исследования CHARM, ремиссия БК оставалась стабильной в течение 4 последующих лет (Rapaecione R. et al., 2013). Прекращение анти-ФНО терапии может привести к рецидиву. По данным T. Molnar et al. (2013), почти половина больных с ремиссией БК, достигнутой



в результате 1 года лечения анти-ФНО препаратами, после их отмены нуждалась в возобновлении биологической терапии в среднем через 6 мес.

В ходе метаанализа исследований, в которых препараты анти-ФНО терапии назначались в комбинации с азатиоприном (Jones et al., 2013), было установлено, что комбинирование с иммуносупрессантами повышало эффективность инфликсимаба, чего не наблюдалось в случае применения адалимумаба или цертолизумаба (последний не зарегистрирован в Европе). Против использования адалимумаба с иммуносупрессантами свидетельствует повышение риска развития злокачественных новообразований по сравнению с монотерапией адалимумабом (Osterman M.T. et al., 2013).

Что касается выбора конкретного препарата биологической терапии, профессор Ghosh констатировал сопоставимую эффективность адалимумаба и инфликсимаба по частоте достижения ремиссии в клинических исследованиях, но обратил внимание на потребность и предпочтения самих пациентов, так как режимы терапии и способы введения препаратов отличаются. По данным опроса 36 больных БК, проведенного Peake et al. (2011), 67,6% респондентов (23 пациента) предпочли терапию адалимумабом по причине удобства применения (подкожные инъекции, которые можно делать дома самостоятельно). Однако 11 пациентов все же выбрали терапию инфликсимабом (внутривенные инъекции), поскольку предпочитали более длительный интервал между введениями препарата и регулярные контакты с медицинским персоналом. При этом подавляющее большинство пациентов (82,4%) предпочитали, чтобы решение принималось совместно пациентом и лечащим врачом. Похожее соотношение предпочтений пациентов профессор Ghosh наблюдает в собственной клинической практике.

Лектор представил алгоритм терапии больных БК в зависимости от тяжести заболевания, который используется в клинике г. Калгари. Препараты будесонида и сульфасалазина используются только при легком течении БК с поражением толстой кишки. При умеренной активности заболевания препаратом первого выбора является преднизолон. При стероидзависимой БК к преднизолону могут присоединяться метотрексат или азатиоприн, а при их неэффективности на третьем шаге применяется анти-ФНО терапия: самостоятельно (адалимумаб) или в сочетании с иммуномодулятором (инфликсимаб). В этом случае до начала анти-ФНО терапии может пройти до 16 недель.

При рефрактерности БК к преднизолону сразу переходят к назначению анти-ФНО монотерапии или сочетания анти-ФНО препарата с иммуномодулятором. В последнем случае решение о назначении анти-ФНО терапии может быть принято быстрее — уже через 2-4 недели неэффективного лечения преднизолоном. Ранее присоединение азатиоприна к терапии кортикостероидами

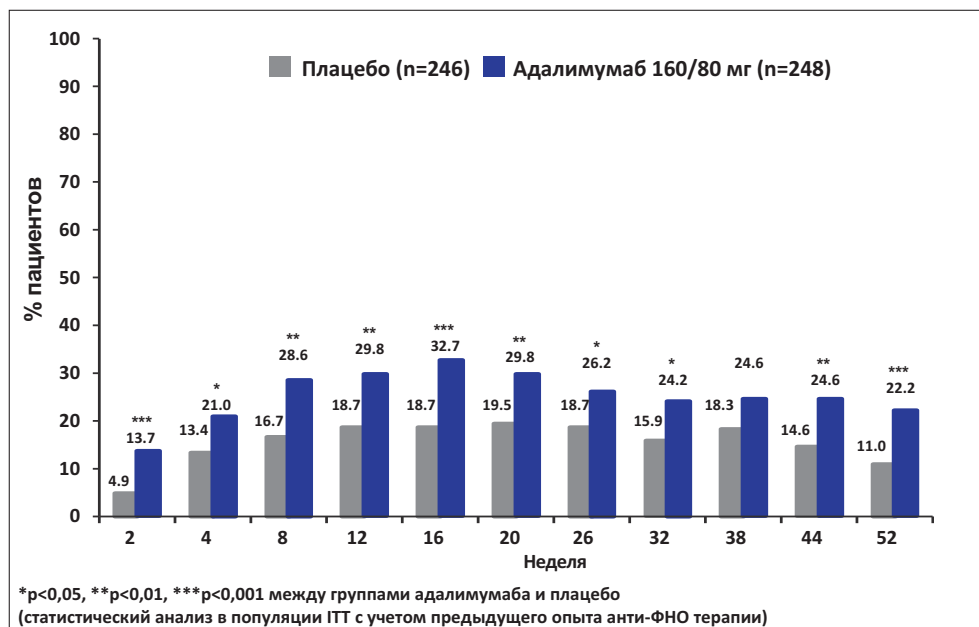


Рис. 2. Достижение и удержание ремиссии по частичному индексу Мейо в динамике наблюдения в ходе исследования ULTRA 2 с адалимумабом (Sandborn W.J. et al. Gastroenterology 2012; 142: 257-65).

Продолжение на стр. 14.

Воспалительные заболевания кишечника: от современной классификации к эффективной терапии

Продолжение. Начало на стр. 12.

не повышает шансы больных БК на достижение устойчивой ремиссии, что было показано в исследованиях AZTEC и RAPID GETAID (Panes J. et al., 2013; Cosnes J. et al., 2013).

При тяжелой БК 1-2 недели неэффективного лечения преднизолоном дают повод для размышлений о целесообразности назначения анти-ФНО препарата в комбинации с иммуносупрессором, особенно у пациентов с предикторами неблагоприятного исхода.

Вторая лекция профессора S. Ghosh была посвящена общим принципам и моделям оказания специализированной помощи пациентам с ВЗК.

Стандарты ведения пациентов с ВЗК различаются в разных странах и регионах в зависимости от места оказания помощи, опыта специалистов, доступности диагностических методов и препаратов и других факторов. Стандартизация процессов повышает качество помощи, как это продемонстрировал лектор на примере клиники г. Калгари. К какому бы врачу не обратился пациент с ВЗК, он получает стандартизированное лечение в соответствии с едиными алгоритмами и доказательной базой. В г. Калгари наблюдаются 9600 больных с ВЗК. Из них 4500 пациентов получают биологическую терапию: 65% адалимумабом, 35% инфликсимабом.

Потенциал оптимизации помощи больным ВЗК состоит в ранней диагностике, прогнозировании течения заболевания и исходов, раннем терапевтическом вмешательстве с применением наиболее эффективных на данный момент препаратов биологической терапии, объективном контроле ремиссии с эндоскопической оценкой заживления слизистой оболочки кишечника.

Для начала следует уяснить, каковы цели терапии ВЗК. Купирование симптомов и клинической констатации ремиссии уже недостаточно. Высшими целями лечения являются замедление прогрессирования заболевания и достижение глубокой гистологической ремиссии. В последнее время происходит изменение концепции терапии ВЗК:

слизистой оболочки, покрывающих более 10% одного сегмента толстой кишки.

На рисунке 3 показана модель прогнозирования потребности в колэктомии у пациентов с ЯК, созданная на основании результатов исследования IBSEN (Cvancarova N. et al., 2010). Самый высокий риск колэктомии в течение 10 лет отмечается у пациентов моложе 40 лет с распространенным колитом, СОЭ >30 мм/ч, которые получали терапию кортикостероидами сразу после постановки диагноза.

Что касается организационных аспектов помощи больным ВЗК, то на примере клиники г. Калгари лектор акцентировал внимание на двух ключевых принципах — мультидисциплинарном подходе и стандартизации работы медперсонала путем составления клинических протоколов, алгоритмов принятия решений и контроля их выполнения. Вовлечение врачей разных специальностей в алгоритмы обследования и лечения пациентов с ВЗК, особенно в специализированных клинических центрах, необходимо в связи с тем, что ВЗК часто имеют внекишечные проявления: ревматологические, дерматологические, офтальмологические. Локальный протокол оказания помощи больным ВЗК основывается на национальном протоколе, международной доказательной базе и учитывает особенности и ресурсы конкретного лечебного учреждения. Грамотно составленный локальный протокол синхронизирует действия медперсонала и структурных подразделений (поликлиники, стационара, лаборатории, отделения радиологической диагностики и др.), сводит к минимуму визиты и лишние передвижения пациентов. Протокол регламентирует последовательность принятия решений в разных клинических ситуациях, включая отсутствие ответа на терапию, а также содержит индикаторы (критерии) качества помощи. Протоколы, которые используются в клинике г. Калгари, построены по принципу минимизации неэффективной терапии, снижения дозы кортикостероидов и раннего назначения анти-ФНО препаратов пациентам, которые могут получить от них максимальную пользу.

		СОЭ ≤ 30 мм/ч	СОЭ > 30 мм/ч		
Возраст на момент постановки диагноза	<40 лет	8,0% 95% ДИ [5,5-10,5%]	29,9% 95% ДИ [25,8-34,1%]	Да	Лечение системными стероидами на момент постановки диагноза
	>40 лет	2,3% 95% ДИ [1,0-3,7%]	10,5% 95% ДИ [7,7-13,5%]	Нет	
			Проктит и левосторонний колит	Распространенный колит	
Локализация поражения на момент постановки диагноза					

Рис. 3. Модель прогнозирования потребности в колэктомии у пациентов с ЯК, созданная на основании результатов исследования IBSEN (Cvancarova M. et al. UEGW 2010, Abstract OP161)

на смену стратегии острого реагирования на симптомы и подавления воспаления приходит долгосрочная стратегия, которая ставит целью недопущение воспалительного повреждения тканей и стабильное удержание пациента в состоянии без воспаления.

Большое значение имеет индивидуальная оценка течения заболевания и прогноза. У пациентов с легкими проявлениями ВЗК без осложнений может быть целесообразной стратегия ступенчатого повышения интенсивности терапии (step-up) без применения иммуносупрессоров на начальном этапе во избежание развития побочных эффектов, в то время как у лиц с агрессивным течением заболевания оправдана стратегия top-down — раннее применение анти-ФНО препаратов, возможно, в сочетании с иммуносупрессорами во избежание возникновения осложнений, с последующим снижением интенсивности терапии по мере наступления ремиссии.

На агрессивное течение БК указывают ранний дебют заболевания (в возрасте до 40 лет), наличие перипанальных осложнений, стриктур и пенетраций, глубоких дефектов

В заключение профессор Ghosh обратил внимание слушателей на то, что, кроме протоколов, важно учитывать ожидания и персональные цели пациентов, которые могут различаться даже в разные периоды лечения.

Мнение пациента также было представлено в рамках заседания. С короткой презентацией выступил лидер объединения пациентов с ВЗК Юрий Анатольевич Петров — врач по образованию, который перенес все тяготы болезни в поисках оптимальной для себя терапии.

«Надежда на будущее» — молодая всеукраинская организация пациентов, образованная в этом году. Цели деятельности организации — привлечение внимания общества к проблеме ВЗК, налаживание взаимодействия «пациент-врач», образовательная работа среди пациентов. Первыми шагами станут создание школы пациентов с регулярными встречами (1 раз в квартал), создание группы психологической поддержки, разработка информационных материалов.

Подготовил Дмитрий Молчанов



С.М. Ткач, д.м.н., профессор,
А.Р. Левченко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

XXVII международная рабочая встреча Европейской группы по изучению Helicobacter pylori

12-13 сентября в г. Риме (Италия) состоялась ежегодная рабочая встреча Европейской группы по изучению Helicobacter pylori (Hp). На таких мероприятиях традиционно подводятся итоги по изучению различных аспектов, связанных с Hp-инфекцией (эпидемиологических, патофизиологических, клинических), а также намечаются перспективы дальнейших исследований в этой области.

Рабочая встреча открылась церемонией посвящения первооткрывателя Hp-инфекции, Нобелевского лауреата Б. Маршалла в почётные профессора Римского католического университета, после чего ученый прочел лекцию об истории открытия Hp-инфекции.

Рабочая повестка встречи началась с доклада, представившего новую Киотскую классификацию хронических гастритов (ХГ). Вначале было отмечено, что врачи разных субспециальностей пользуются разными классификациями ХГ (Сиднейско-Хьюстонская, OLGA, эндоскопические классификации и др.), что вносит определенную путаницу в этом вопросе. Кроме того, МКБ-Х хоть и разделяет ХГ и диспепсию, но не учитывает все разновидности первого заболевания (в частности, не выделяет хеликобактерные, аутоиммунные, эозинофильные типы патологии и рефлюкс-гастриты), не разделяет ХГ и дуодениты. В связи с этим в феврале 2014 года в г. Киото (Япония) состоялась встреча наиболее авторитетных в мире экспертов, которые приняли Киотский консенсус, подготовивший проект новой (этиологической) классификации ХГ для МКБ-ХI, принятие которой ожидается в следующем году. Согласно этой классификации ХГ подразделяется на:

- Hp-индуцированные гастриты;
- медикаментозно-индуцированные гастриты;
- аутоиммунные гастриты;
- гастриты, развившиеся вследствие специфических причин:
 - лимфоцитарный;
 - болезнь Менетрие;
 - аллергический;
 - рефлюкс-гастрит;
 - эозинофильный;
- инфекционные гастриты (нехеликобактерные):
 - бактериальные;
 - вирусные;
 - грибковые;
 - гастриты, вызванные паразитами;
 - желудочная флегмона;
- гастриты, возникшие вследствие других заболеваний (классифицируемых в других рубриках);
- гастриты, возникшие вследствие внешних причин;
- гастриты со специфическими эндоскопическими и патологическими особенностями (неспецифической этиологии);
- другие гастриты (неклассифицируемые).



С.М. Ткач

Кроме того, детально был рассмотрен вопрос о взаимоотношениях ХГ и функциональной диспепсии (ФД). Отмечалось, что «хронический гастрит» в зарубежной гастроэнтерологии как клинический диагноз в настоящее время ставится очень редко. В частности, в западноевропейских странах этим термином пользуются в основном морфологи, характеризуя выраженность структурных изменений слизистой оболочки желудка (часто в связи с инфекцией Hp) и их прогрессирование. Если же говорить о гастроэнтерологах-клиницистах, то они в своих работах при обнаружении соответствующих клинических симптомов применяют в аналогичных ситуациях термин «функциональная диспепсия», несмотря на наличие у таких пациентов эндоскопически и гистологически подтвержденных признаков ХГ. В отличие от западноевропейских стран, в Японии клиницисты не отказались от диагноза «хронический гастрит» и при этом практикуют постановку комбинации ХГ и ФД. То есть они не ограничиваются констатацией той или иной формы обнаруженного ХГ, а при наличии клинических симптомов дополняют его указанием на соответствующий вариант ФД, признавая тем самым, что эти клинические симптомы не связаны с имеющимся у пациента ХГ. По этой причине в Киотском консенсусе отдельно был выделен раздел о взаимоотношениях ХГ, ФД и Hp.

В частности, было отмечено, что точная роль Hp-инфекции при ФД остается предметом дискуссий. Большинство авторов считают, что Hp-инфекцию следует признать отдельной причиной появления диспепсических

симптомов. Поскольку согласно Маастрихту IV отчетливый клинический эффект эрадикация дает только у 1 из 12 больных, а долгосрочное наблюдение (более 1 года) не показало преимуществ эрадикации против плацебо, следует разделять ФД и Нр-ассоциированную диспепсию. Если после успешной эрадикации в течение 6-12 мес отмечается ремиссия, ставится диагноз «Нр-ассоциированная диспепсия», а если после успешной эрадикации в течение 6-12 мес улучшения нет, констатируется диагноз «функциональная диспепсия» и проводится соответствующее лечение (ИПП, прокинетики, антидепрессанты). Алгоритм диагностики

В частности, в отношении связи Нр и кардиоваскулярной патологии отмечалось, что по данным японских авторов, Нр-инфекция ассоциируется с высокими уровнями интерлейкина-6 и мозгового натрийуретического пептида, а CagA-положительные штаммы могут играть роль в дестабилизации течения ИБС, особенно в сочетании с артериальной гипертензией и наличием *Chlamydomphila pneumoniae*. На сегодня не выявлено ассоциации между Нр и инсультами.

Отмечалось также, что Нр-инфекция строго ассоциируется с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина и сахарным диабетом (СД) 2 типа в возрасте старше 65 лет,

(больше, чем при тиреоидите Хашимото), усиливающуюся при наличии CagA-положительных штаммов, а Jafarzadeh et al. обнаружили более высокую частоту и уровни ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у Нр-положительных больных с пептическими язвами.

Рассматривались вопросы о связи Нр-инфекции и гепатобилиарной патологии. В частности, Li et al. постулировали тесную взаимосвязь Нр и неалкогольной жировой болезни печени. Другие авторы обнаруживали более высокие уровни аммониемии у Нр-инфицированных больных с циррозом, а также отмечали хороший эффект эрадикации Нр при печеночной энцефалопатии. Sakr et al. сообщили о более выраженном циррозе и фиброзе печени при сочетании Нр и HCV, а Wang et al. — о более высоком риске смерти у Нр-инфицированных пациентов с раком печени. Отмечалось также, что Нр-инфекция может быть фактором риска развития билиарной патологии, в частности холангиокарциномы.

Метаанализ Chen et al. показал повышение относительного риска колоректального рака до 1,5 при инфицировании Нр. В то же время Risch et al. продемонстрировал снижение риска рака поджелудочной железы у пациентов с наличием CagA-положительных штаммов Нр и повышение риска при наличии CagA-негативных штаммов. Была отмечена низкая частота Нр у пациентов с воспалительными заболеваниями кишки (30,5 против 57% при язвенном колите, 27 против 48% при болезни Крона) и

третья линия, у 1,2% — четвертая линия, у 0,5% — пятая линия эрадикации. У 4,3% пациентов отмечалась аллергия (у 77% — на пенициллины), у 47% были побочные эффекты (у 62% — легкие и короткие — 6,7 дней). Лечение досрочно было прервано в 4,2% случаев. Культура была получена у 15% больных, при этом в 57% случаев отмечалась резистентность. У 63% больных проводилась стандартная тройная терапия, у 12% — невismутовая квадротерапия, у 14% — последовательная терапия, у 6,9% — висмутовая квадротерапия. Средний процент успешной эрадикации стандартной тройной терапии, которая в Европе пока чаще всего проводится в качестве первой линии эрадикации, находится на уровне 80%. Более высокий процент (90% эффективности) дает только квадротерапия (с висмутом и без висмута) и последовательное лечение. Наиболее эффективной на сегодняшний день схемой считается 10-дневная невismутовая сопутствующая терапия (ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин) и гибридная (ИПП + амоксициллин 14 дней, затем ИПП + кларитромицин + метронидазол 7 дней), которые демонстрируют уровень эрадикации в 92-98%. Эффективность эрадикации повышается по мере удлинения курса лечения, улучшения комплаенса и при назначении эзомепразола (в составе эрадикационной терапии эффективнее эзомепразола в 1,8 раза).

Обобщенные результаты последнего метаанализа эффективности 1-й линии эрадикации представлены в таблице.

Таблица. Метаанализ эффективности 1-й линии эрадикации

	Квадротерапия с висмутом	Последовательное лечение	Сопутствующая терапия
Стандартное тройное лечение	1,6	1,6	2,1
Квадротерапия с висмутом		1,0	1,3
Последовательное лечение			1,4

выдвинута гипотеза о том, что Нр оказывает протекторный иммуномодулирующий эффект на слизистую кишки и защищает от воспалительных заболеваний кишечника.

Сообщалось также о связи Нр-инфекции с осложненной беременностью и ее спонтанным прерыванием. Была показана эпидемиологическая связь Нр-инфекции с ХОЗЛ и раком легких, а также аденокарциномы гиперплазией. Отмечалось, что эрадикация Нр-инфекции приводила к улучшению течения центральной хориоретинопатии, а также оказывала выраженный эффект при дерматологических заболеваниях, в первую очередь — при хронической крапивнице. Сообщалось также о связи CagA-положительности с плохой подвижностью сперматозоидов.

Впервые был представлен Европейский регистр по ведению Нр-инфицированных пациентов. В него были включены 5792 пациента, из них 3860 (58% — женщины, средний возраст составлял 57 лет) закончили наблюдение. Эрадикация в 53% случаев проводилась по поводу диспепсии, в 23% — относительно язвы. У 78% больных был осуществлен один курс, у 16% проводилась вторая линия, у 4,8% —

Впервые был также представлен новый К-замещенный блокатор кислоты вонопропан, антисекреторная активность которого значительно выше, чем у ингибиторов протонной помпы. В составе стандартной тройной терапии вонопропан приводил к эрадикации в 92,6% случаев (лансопрозол — в 75%), а при кларитромицин-резистентности в составе тройного лечения он был эффективен в 82% случаев (лансопрозол — в 40%). Эффект вонопропана не зависит от полиморфизма CYP2C19, и препарат имеет хороший профиль безопасности.

В качестве возможных путей повышения эффективности эрадикации в будущем рассматривается увеличение срока лечения (минимум — 10 дней), усиление кислотосупрессии (четвертные дозы ИПП, новые антисекреторные препараты), повышение комплаенса (упрощение схемы терапии), прием препаратов 4 раза в день, проведение эрадикации с учетом резистентности, применение новых антибиотиков (ситафлоксацин), проведение персонализированной (индивидуализированной) эрадикации (в зависимости от CYP2C19-статуса).

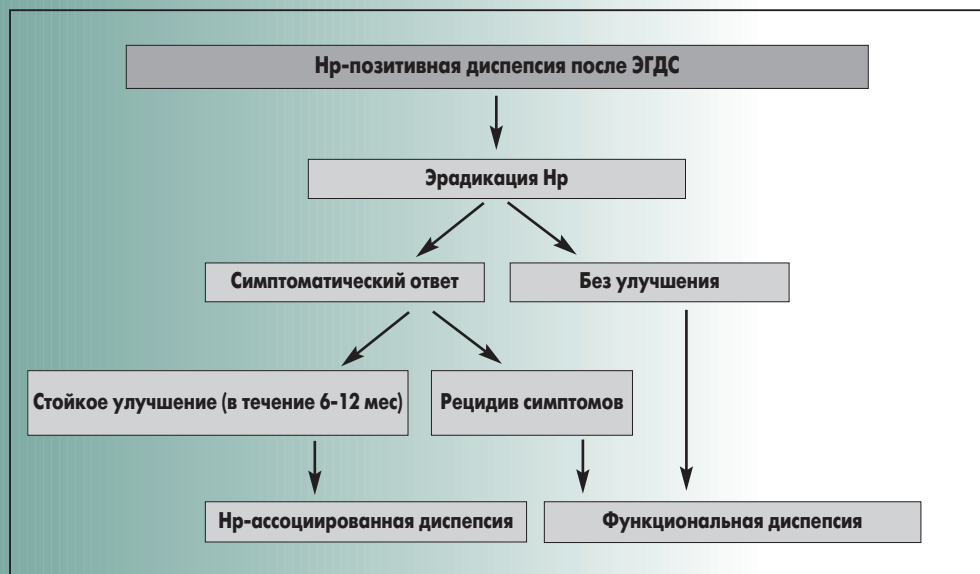


Рис. Алгоритм диагностики Н. pylori-ассоциированной диспепсии

Нр-ассоциированной диспепсии представлен на рисунке.

Также рассматривались взаимоотношения Нр и желудочной микрофлоры. В частности, отмечалось, что кроме Нр в желудке имеется еще большое количество комменсалов и других патогенов, включая другие виды *Helicobacter*. Удельный вес Нр среди всей микрофлоры желудка составляет 87%. От взаимоотношений Нр и другой микрофлоры во многом зависит рН и вся физиология желудка, а также характер патологического процесса. Если в желудке имеется всего три вида других комменсальных бактерий, Нр-индуцированное повреждение усиливается, в том числе повышается вероятность предраковых изменений (особенно при наличии бактерий рода *Kingella*).

Активно обсуждалась также гипотеза о том, что ротовая полость является важным резервуаром и источником Нр-инфекции. Есть много работ, в которых Нр рассматривалась в качестве причины периодонтитов, кариеса, галитоза воспалительных или неопластических изменений ротовой полости. Кроме того, наличие Нр в ротовой полости рассматривалось как вероятный фактор трансмиссии, реинфекции и неудачной эрадикации. Исследования последних двух лет показывали наличие 16S rDNA в биоптатах ротовой полости в 56% случаев, причем 46% из них были CagA-положительными. Кроме того, корейские исследователи Song и Li получили достоверно более высокие уровни эрадикации у пациентов, получавших стандартную тройную терапию в сочетании с полосканием полости рта и лечением периодонтита.

Подробно рассматривались экстра-гастральные манифестации Нр.

а также со снижением уровня инсулина в возрасте до 45 лет. Кроме того, обнаруживается строгая ассоциация между наличием Нр и осложнениями СД, в частности с нейропатией. В то же время эрадикация Нр не влияет на гликемический профиль у больных СД.

При рассмотрении связи Нр с неврологическими заболеваниями отмечено, что Нр-инфекция усиливает риск деменции, не связанной с болезнью Альцгеймера, в 1,6 раза, а эрадикация Нр снижает прогрессирование деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Отмечено, что Нр достоверно реже встречается у больных рассеянным склерозом, что может свидетельствовать о ее протекторной роли при этой патологии (гипотеза).

Были еще раз подтверждены данные о том, что Нр играет несомненную роль при необъяснимой железодефицитной анемии (в 38% случаев — основная причина), в том числе путем регуляции уровня гепсидина (системный регулятор гомеостаза железа). Эрадикация Нр приводит к исчезновению железодефицитной анемии у 64-75% больных. Кроме того, хорошо изучена роль Нр при иммунной тромбоцитопении (ИТП). Установлено, что она влияет на баланс Fcγ-рецепторов моноцитов и макрофагов. Кроме того, отмечается молекулярная мимикрия между тромбоцитами и пептидами Нр. Эрадикация дает отчетливый эффект при нетяжелой ИТП (у 80% в течение 4 мес), но не при тяжелой ИТП.

Была выдвинута гипотеза о том, что Нр потенциально может способствовать развитию аутоиммунной патологии. Метаанализ Sci et al. показал значительную роль Нр при болезни Грейвса

Ерміталь

Для замісної терапії
та покращення травлення



- ❖ Німецька якість, чесна ціна
- ❖ Мікротаблетки забезпечують рівномірне змішування з їжею, що дозволяє відтворити фізіологічний процес травлення



Ця інформація призначена виключно для лікарів та фахівців сфери охорони здоров'я.

Реклама лікарського засобу.

Назва: Ерміталь. **Склад:** діюча речовина: панкреатин. **Лікарська форма:** Капсули пролонгованого дії.

Фармакотерапевтична група: Препарати, що заміщують травлення, включаючи ферменти. Ізоферментні препарати. Код АТС A09A A02. **Побічні реакції:** Ізопсиміди не викликають травного тракту і не впливають на шлунково-кишковий тракт. Алергічні реакції, у тому числі піщувати створення, пухлики на шкірі, кропив'янка, чхання, свербіж, бронхоспазм, анафілактичні реакції. Випадки пухлики і реакції на препарати, які містять панкреатин, і в інших групах і форм: хворих на БПН, цукровий діабет, дисліпідемію, небажані реакції і сприйняття з іншими лікарськими засобами, і в інших групах і форм: хворих на БПН, цукровий діабет, дисліпідемію, небажані реакції і сприйняття з іншими лікарськими засобами. **Препарат має протипоказання, ліній і спільна інформація містяться в інструкції для медичного застосування.** Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. Ерміталь, 10000 N-UV/948/01/01; Ерміталь, 25000 N-UV/948/01/02; Ерміталь, 36000 N-UV/948/01/03. **Виробник:** Nordmark Arzneimittel GmbH & Co. KG. Зберігати у недоступному для дітей місці.

STADA
C I S

Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) обусловлен как уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы органа в результате ее атрофии, фиброза, так и нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку. В результате дефицита панкреатических ферментов нарушаются процессы полного пищеварения в тонкой кишке, что приводит к мальабсорбции, мальдигестии, нарушению трофического статуса и ряду опасных системных осложнений. Адекватная заместительная ферментная терапия нормализует пищеварение, предотвращает осложнения и возвращает пациентов к полноценной жизни. Выбор ферментного препарата является ответственным шагом с учетом длительности и стоимости лечения, особенно у больных, у которых такая терапия должна быть пожизненной.

Причины ВНПЖ разнообразны и встречаются в клинической практике с различной частотой: хронический панкреатит (ХП), сахарный диабет (наиболее частые), муковисцидоз (наиболее часто у детей), рак поджелудочной железы (ПЖ), целиакия, синдром Золлингера-Эллисона, резекционные операции (панкреоэктомиа, гастрэктомия). Независимо от причины коррекция ВНПЖ базируется на заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов для оптимизации процессов переваривания и всасывания питательных веществ. Клинические рекомендации разных стран по диагностике и лечению ВНПЖ как основной критерий для назначения заместительной ферментной терапии выделяют стеаторею — патологическую экскрецию более 15 г/сут жира с калом вследствие критического снижения активности собственной липазы ПЖ. Однако на практике методы количественного определения стеатореи или активности ферментов ПЖ в просвете двенадцатиперстной кишки не всегда доступны врачам и пациентам. Кроме того, жировая диарея появляется не у всех больных с ВНПЖ. Поэтому при назначении ферментного препарата чаще ориентируются на клинические критерии: наличие симптомов диспепсии, нарушения стула, потерю массы тела вследствие мальдигестии, признаки дефицита витаминов и других жизненно важных нутриентов. При отсутствии диагностических возможностей эффективность эмпирически назначенной ферментной терапии косвенно подтверждает наличие ВНПЖ.

Доказано, что только адекватная по дозам и длительности заместительная ферментная терапия ВНПЖ стимулирует пищеварение и всасывание питательных веществ и ассоциируется со значительным улучшением качества жизни пациентов. Доза ферментных препаратов рассчитывается по липазе и должна быть адаптирована к степени нутритивного дефицита и содержанию жиров в пищевом рационе больного. Рекомендации по дозированию ферментных препаратов несущественно различаются в разных странах. Например, согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХП Испанского панкреатического клуба (J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J.R. Aparicio et al., 2013) клиническая эффективность достигается при приеме 40 000–50 000 единиц липазы с каждым основным приемом пищи и половины этой дозы (20 000–25 000) с утренними или полуденными перекусами.

Для оценки эффективности заместительной ферментной терапии в большинстве случаев достаточно ориентироваться на клинические показатели — скорость нормализации нутритивного статуса и симптоматического улучшения. У пациентов без клинического улучшения можно применить лабораторные методы, оценивающие усвоение жиров и измеряющее степень экзокринной недостаточности ПЖ, например определение панкреатической эластазы-1 в кале. Также могут применяться методы объективизации нутритивного статуса: определение концентрации в крови преальбумина, трансферрина, ретинола, контроль индекса массы тела в динамике.

Ферментные препараты, предназначенные для заместительной терапии, должны обладать следующими свойствами (А.В. Калинин, 2012):

- достаточно высокой активностью липазы;
- устойчивостью к желудочному соку (ферменты не должны инактивироваться в желудке);
- быстрой эвакуацией из желудка и смешиванием с химусом;
- коротким временем растворения оболочки микрокапсул и высвобождения активных ферментов в тонкой кишке.

Основой практически всех ферментных препаратов является панкреатин, который производится из ПЖ свиней и проходит контроль на содержание липазы, амилазы и других активных компонентов, но существуют различия лекарственных форм, которые определяют эффективность

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: выбор ферментного препарата

заместительной ферментной терапии. Прогресс ферментных препаратов идет по пути уменьшения размера лекарственной формы: от традиционных таблеток к гранулам и микроформам в капсулах. Чем меньше размер частиц препарата, тем меньше они задерживаются в желудке и равномернее перемешиваются с химусом. Кроме того, увеличивается общая площадь контакта ферментов с химусом. Все это способствует оптимизации процессов полного пищеварения, приближая их к физиологическим даже при условии глубокого дефицита собственных ферментов ПЖ (Н.Б. Губергриц, 2011).

Для ферментных препаратов принципиально важной является необходимость смешивания ферментов с химусом и пассаж по пищеварительному тракту вместе с ним. Из-за большого размера таблетки с кислотоустойчивой оболочкой задерживаются в желудке дольше химуса, поэтому не могут обеспечить синхронности действия ферментов.

I. Ihse et al. еще в 1980 г. в исследовании у здоровых добровольцев показали, что при приеме таблетированных ферментных препаратов, даже с оболочкой, защищающей ферменты от низкого pH и пепсина, содержание ферментов в дуоденальном аспирате в течение 2 ч после приема пробного завтрака не увеличивается. Уменьшение размеров лекарственной формы препаратов даже до размера гранул способствовало значительному увеличению содержания в просвете двенадцатиперстной кишки амилазы, липазы, фосфолипазы и трипсина. Многочисленные исследования убедительно доказывают превосходство капсулированных микроформ панкреатина над таблетками по эффективности участия в процессах полного пищеварения и коррекции ВНПЖ.

На фармацевтическом рынке Украины представлены практически все лекарственные формы панкреатина. Немаловажными критериями выбора препарата, помимо лекарственной формы, являются цена и качество. Примером оптимального соотношения перечисленных параметров является препарат Эрмитель производства немецкой компании «Нордмарк». Это один из крупнейших производителей ферментных препаратов в Европе, продукты которого зарегистрированы во многих странах под разными торговыми названиями (например, во Франции панкреатин этого производителя известен как Eurobiol). В Украине Эрмитель ранее промотировался под названием Панцитрат.

Форма выпуска препарата Эрмитель обеспечивает полное высвобождение резистентных к действию желудочного сока микрокапсул из капсулы в желудке с последующим мелкодисперсным перемешиванием микрокапсул с кишечным содержимым и химусом и быстрым выделением ферментов из микрокапсул в двенадцатиперстную кишку при pH > 5.

Наличие разных дозировок позволяет подобрать оптимальную индивидуальную дозу ферментов:

- одна капсула Эрмитель 10 000 содержит 10 000 ЕД липазы, 9000 ЕД амилазы, 500 ЕД протеазы;
- одна капсула Эрмитель 25 000 содержит 25 000 ЕД липазы, 22 500 ЕД амилазы, 1250 ЕД протеазы;
- одна капсула Эрмитель 36 000 содержит 36 000 ЕД липазы, 22 500 ЕД амилазы, 1250 ЕД протеазы.

Дополнительное преимущество капсул заключается в том, что капсулу можно вскрыть и смешать микрокапсулы с жидкой пищей, если пациент испытывает затруднение при глотании капсул.

Препарат Эрмитель показан для заместительной терапии ВНПЖ у взрослых и детей при муковисцидозе, ХП, остром панкреатите (с момента возобновления энтерального питания), после резекционных операций на ПЖ и в желудке, раке ПЖ, протоковой обструкции вследствие новообразования, синдроме Швахмана-Даймонда (наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется нарушением экзокринной функции ПЖ, нейтропенией, дизостозом метафизов трубчатых костей и экземой — вторая по распространенности после муковисцидоза причина ВНПЖ у детей).

В исследовании И.К. Ашеровой, Н.Ю. Каширской и соавт. (2012) у 36 больных муковисцидозом в возрасте от 3 до 53 лет, наблюдаемых в 4 специализированных центрах, изучали эффективность и безопасность микрокапсулированного препарата Эрмитель при переводе с оригинального минимикросферического препарата в эквивалентных дозах по липазе. За весь период наблюдения (курс терапии новым препаратом составлял от 10 до 60 дней) не было выявлено достоверных изменений абдоминальных симптомов, включая выраженность болевого синдрома и метеоризма, частоту и консистенцию стула, а также показателей клинического и биохимического анализов крови. При копрологическом исследовании отмечалась тенденция к снижению выраженности стеатореи при приеме Эрмителя. Субъективно, по мнению пациентов, родителей и врачей при переходе на прием Эрмителя клиническая эффективность терапии не изменилась. Прирост массы тела на фоне приема Эрмителя отмечен у 10 участников (от 0,2 кг до 3,0 кг), у 18 пациентов масса тела оставалась без изменений, у 6 (18%) снизилась за время наблюдения (от 0,1 до 3,0 кг). В среднем по группе к концу исследования не выявлено достоверных изменений нутритивного статуса больных. При приеме Эрмителя у 5 (14%) пациентов отмечались нежелательные явления, но однозначно связать изменение абдоминального синдрома с исследуемым препаратом не представлялось возможным.

По мнению ряда гастроэнтерологов (Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, Д.С. Киселева, 2013), у пациентов с билиарным панкреатитом адекватно подобранные дозы препарата Эрмитель обеспечивают полноценное полное пищеварение и функциональный покой ПЖ, сопровождающиеся уменьшением давления в двенадцатиперстной кишке, что способствует улучшению оттока желчи и панкреатического секрета. Протеаза (трипсин), которая входит в состав препарата, разрушает рилизинг-пептиды, ответственные за выработку мощных стимуляторов панкреатической секреции — холецистокинина-панкреозимина и секретина. По механизму обратной связи это приводит к уменьшению панкреатической секреции и болевого синдрома, создает функциональный покой ПЖ, который является важным условием эффективного лечения при обострениях ХП.

Т.Е. Полунина и соавт. (2013) проводили исследование эффективности препарата Эрмитель при обострении ХП с ВНПЖ и болевым синдромом.

Было обследовано 32 пациента, средний возраст которых составлял 52 года. Пациенты получали дозу Эрмителя от 50 000 до 150 000 ЕД липазы в сутки. Результаты исследования показали, что уже на третий день терапии болевой синдром был купирован у 93% пациентов, диарея уменьшилась у 87%, вздутие живота — у 84%.

Неоднородность паренхимы ПЖ, размеры и экскреция ферментов нормализовались у 84% больных. Таким образом, Эрмитель является эффективным препаратом для лечения обострений ХП с ВНПЖ.

Немаловажным преимуществом препарата Эрмитель, особенно при сложившейся социально-экономической ситуации в современной Украине, является цена. Простое сопоставление розничных цен на популярные ферментные препараты в украинских аптечных сетях показывает, что Эрмитель в среднем на 25% доступнее по цене, чем оригинальный минимикросферический препарат в эквивалентных дозировках, при сопоставимой стоимости с таблетированными препаратами.

В фармакоэкономическом исследовании показано, что, несмотря на более высокую цену упаковки препарата Эрмитель по сравнению с таблетированными ферментными препаратами, общая стоимость заместительной терапии препаратом Эрмитель у больных ХП с ВНПЖ в конечном счете в 1,3 раза ниже, что объясняется более высокой эффективностью микрокапсулированного панкреатина.

С учетом вышеизложенных доказательных данных выбор препарата Эрмитель представляется обоснованным как с позиций клинической эффективности, так по фармакоэкономическим критериям.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор; Г.А. Анохіна, д.м.н., професор;
В.В. Харченко, д.м.н., кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Соціально-еволюційне та патогенетичне обґрунтування національної піраміди харчування

На сьогодні накопичено значну кількість результатів порівняльного аналізу захворюваності на хронічні неінфекційні хвороби та раціонів харчування в багатьох регіонах світу. Вивчено багато харчових факторів ризику серцево-судинних, онкологічних захворювань, цукрового діабету, ожиріння, ураження кісток та суглобів і зроблено висновок, що розвиток та прогресування більшості захворювань залежать від харчування. На жаль, такі дослідження в Україні майже не проводяться, але відомо, що харчування більшості верств населення нашої країни є висококалорійним. Енергетична цінність раціону задовольняється за рахунок вуглеводів та жирів, які надходять із харчових продуктів низької якості. Водночас країни, яким протягом останніх 30 років вдалося досягти суттєвого зниження смертності від серцево-судинних захворювань (США, Австралія, Фінляндія), під час розробки та реалізації профілактичних програм значний акцент зробили на зміні характеру харчування.

Соціальні аспекти харчування

Якість життя — поняття соціальне й індивідуальне. Під якістю життя розуміють задоволеність населення власним життям з погляду його потреб та інтересів. Індивідуальна характеристика життя включає якість життя кожного громадянина і стосується стану його фізичного та психологічного благополуччя, відчуття спокою, комфортності, можливості цікаво проводити вільний час. Соціальна характеристика якості життя включає поняття відповідності умов і рівня життя науково обґрунтованим нормативам або визначеним стандартам. До індикаторів рівня життя належать: заробітна плата, житлові умови, соціальна забезпеченість, стабільність, умови праці і відпочинку, дотримання прав особистості, стан навколишнього середовища. Оцінюючи стан рівня та якості життя в Україні, слід наголосити, що за індексом людського розвитку, а саме внаслідок зниження рівня доходів на душу населення, за даними моніторингу бідності, Україна перебуває на третьому місці серед найбідніших країн Європи та випереджає лише Молдову й Албанію. Про зниження якості життя свідчать зростання захворюваності та зниження тривалості життя населення [9, 18].

Маємо невтішну картину: в Україні зафіксовано низькі показники народжуваності і водночас високу поширеність хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ) та невисоку очікувану тривалість життя (66,12 року у чоловіків і 76,03 року у жінок — згідно з даними 2013 року).

Значною проблемою для громадського здоров'я є епідемія ХНІЗ. Світове товариство вважає її серйозною загрозою і проголошує боротьбу з нею першочерговим завданням. Особливої актуальності ця проблема набуває в Україні, де ХНІЗ зумовлюють понад 86% глобального тягара хвороб.

Високі рівні захворюваності та смертності від ХНІЗ в Україні пов'язані зі значними масштабами поширеності таких чинників, як високий артеріальний тиск, куріння, зловживання алкоголем, підвищений рівень холестерину в крові, надмірна маса тіла, недостатнє споживання фруктів і овочів, малорухливий спосіб життя.

Важливою складовою здорового способу життя і профілактики розвитку захворювань є здорове харчування.

На харчування населення будь-якої держави впливає рівень доходів. Одним з індикаторів харчування населення є економічна доступність продуктів, що визначається як частка витрат на харчування у загальних витратах. У США індикатор доступності продуктів харчування становить 11-12%, і навіть у бідного населення він не перевищує 25%. Пересічний швед витрачає на продукти харчування 23% доходів, японці і французи — 18-19%, голландці, німці та англійці — 14-15%, канадці — 12%. У Японії бідною вважається сім'я, у якої індикатор доступності харчування перевищує 35%. Межею для зазначеного показника вважається 60%. Індикатор доступності продуктів харчування в Україні у 2012 році становив 52,0% [9, 14, 18, 19, 25, 26].

Викликає занепокоєння те, що набори продуктів харчування для працездатного населення в Україні, визначені Постановою Кабінету Міністрів України «Про затвердження наборів продуктів харчування, наборів непродовольчих товарів та наборів послуг для основних соціальних і демографічних груп населення», не відповідають повною мірою потребам щодо підтримання активного фізичного стану в дорослих, розвитку дітей і підлітків. За даними Держжомстату, в Україні спостерігається тенденція до одноманітного харчування населення —

енергетична цінність раціону забезпечується переважно вуглеводами та жирами за рахунок хліба і хлібопродуктів, картоплі, цукру й олії. При цьому українці споживають менше половини від науково обґрунтованого раціону фруктів та ягід, м'яса і м'ясопродуктів, риби, що є свідченням прихованого голоду. Частка споживання населенням нашої країни жирів рослинного походження перевищує фізіологічну норму в середньому на 80%, тоді як тваринного жиру — менша за норму. На вживання рослинної олії припадає найбільша частка у забезпеченні населення країни жирами. Водночас найбагатші верстви населення споживають жирів рослинного походження у 2-2,5 рази, а тваринного — в 1,5-2 рази більше, тоді як білка — відповідно на 5-25 і 15-50%. Спостерігається різке зниження споживання біологічно цінних продуктів: м'яса і м'ясопродуктів — на 37%, молока і молочних продуктів — на 34,8%, яєць — на 37,5%, риби — на 81%, овочів і фруктів — на 49% за стабільно високого рівня споживання хлібопродуктів, зернобобових, картоплі. Така тенденція свідчить про тотальну необізнаність населення щодо основ здорового харчування [7, 14, 16, 17, 19, 26, 29, 30].

Пріоритети у виборі раціону диктуються низьким рівнем знань населення країни про користь тих чи інших продуктів харчування. При цьому значна проблема полягає у незадовільній обізнаності щодо цього питання не тільки пересічних громадян, а й лікарів, а також необґрунтованому захопленні нетрадиційними видами харчування. На жаль, у рекомендаціях з харчування, прийнятих в Україні, частка вживання зернових висока. Проте в наш час хліб, випічка та популярні рафіновані каші — це фактично крохмальні продукти. Слід зазначити, що у країнах, у яких спостерігалася тенденція до прагнення чітко дотримуватися «наукових» вказівок щодо харчування, кількість хворих на ожиріння та цукровий діабет вища порівняно з країнами, населення яких не переймалося пірамідами здорового харчування. Такі рекомендації, як збільшення вживання рослинних олій, соків, фруктів, продуктів з низьким вмістом жирів, відмова від продуктів, що містять тваринні жири, холестеринових яєць, з часом не тільки виявляються невиправданими, а й спричиняють зворотний ефект [6, 20, 21, 26, 31, 33].

Згідно з даними епідеміологічних досліджень у країнах, населення яких надає перевагу традиційному харчуванню і споживає натуральні продукти, частота розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету та інших аліментарно-залежних захворювань нижча порівняно з країнами, жителі яких намагаються докорінно змінити раціон харчування. Епідеміологічні дослідження свідчать про цілковиту непереконливість даних щодо шкідливості тваринних жирів. На Окінаві (Японія), де середня тривалість життя є найбільшою у світі, популярним продуктом є свинина, а морепродукти місцеві жителі часто готують на салі. Японці, які не вживають молочних продуктів, отримують значну кількість тваринного жиру та холестерину з яйцями (упродовж багатьох років Японія посідала перше місце за показником вживання яєць на душу населення), щоденними стравами з молосків, бульйонами з жирної риби. Усі зазначені продукти багаті на холестерин [5, 30].

Велику кількість тваринних жирів споживають французи. Традиційні страви — вершкові соуси, супи-пюре з вершками та вершковим маслом; сири та паштети входять до щоденного раціону більшості населення Франції. Вершкове масло французи широко використовують у випічці і під час приготування більшості страв. При цьому у Франції зареєстровано більш низький

рівень захворюваності на ішемічну хворобу серця порівняно з іншими країнами Європи, жителі яких вживають значно менше тваринних жирів. Так, у США на тлі схильності населення до споживання великої кількості різноманітних знежирених продуктів та боротьби з надмірним вмістом холестерину щороку від інфаркту міокарда помирають у 2,5 рази більше осіб порівняно з Францією з розрахунку на 100 тис. населення [5, 30].

Еволюційні аспекти харчування

Харчування є одним із провідних чинників еволюції. Тенденція до безмежного розмноження та неможливість забезпечення всього живого харчовими субстратами призвели до формування обмежувальних взаємодій, за яких кожен вид одночасно є і споживачем, і жертвою. Частина тварин вживають рослинну їжу, інша частина вживає цих тварин, деякі види споживають як рослинну, так і тваринну їжу, і кожна ланка трофологічного ланцюга впливає на іншу ланку. Одвічне питання: хто ми за своєю природою? Людина є вегетаріанцем чи м'ясоїдом, і якою мірою ми є «хижаками»? На сьогодні добре вивчено біохімічний склад людського організму. Так, найбільшим є вміст білків (10-12 кг), жирів (7-8 кг) і зовсім незначним — вуглеводів (200-270 г). Щоб відповісти на вищезазначене запитання, необхідно проаналізувати історико-еволюційні етапи харчування людини. Життя на Землі зародилося в «первинному бульйоні», до складу якого входили різноманітні речовини, що містилися в атмосфері. Під впливом ультрафіолетового опромінення вода розкладалася з виділенням кисню. Наявність кисню зумовлювала утворення кислот, проміжних продуктів хімічних реакцій — аміаку та ін. Унаслідок цих реакцій утворювалися амінокислоти і різні органічні речовини, у тому числі аденін — одна із складових майбутнього гена. Поступово «первинний океан» перетворився на «харчовий бульйон», здатний прогодувати перші організми. Реальність подібних процесів доведено в експериментах, які імітували ті умови, які існували на Землі мільярди років тому [5, 27, 29, 30].

Природний відбір первинних організмів відбувався шляхом удосконалення реакцій обміну речовин, що підвищувало життєдіяльність організмів. Цікавим є той факт, що всі пращури тварин на певному етапі розвитку синтезували всі необхідні для життєдіяльності вітаміни, амінокислоти та інші біологічно активні речовини. Втрата деякими видами здатності до подібного синтезу зумовлена впливом харчування на пізніших етапах еволюції. У процесі еволюції та природного відбору низка організмів, у тому числі людина, розвивалися у напрямі удосконалення регуляторних механізмів, що дозволило випередити інші види за рівнем організації [6, 5, 27, 29, 30].

Життєздатність будь-якого виду залежить від його положення у трофологічному ланцюгу біологічної екосистеми і від стану екосистеми загалом. У результаті своєї діяльності сучасна людина відходить від еволюційно утвореної трофологічної ніші, негативно впливаючи на біосферу, трофологічний ланцюг і на власну трофологічну нішу, насамперед шляхом агротехнічних змін, забруднення зовнішнього середовища, пошкоджуючи еволюційно сформовані трофологічні зв'язки. Близько 200 років тому світ не знав харчових концентратів, такої кількості рафінованих продуктів (жири, цукор, кондитерські



Н.В. Харченко



Г.А. Анохіна



ви́роби, соки тощо), консервування та штучного за́мо-роження, у раціоні європейців були відсутні більшість видів продуктів — картопля, арахіс, кукурудза, какао та ін. Протягом тривалого часу людина харчувалася тим, що могла пі́ймати, зібрати й виростити [6, 5, 27, 29, 30].

Археологічні розкопки свідчать про те, що копроліт давніх людей не містить клітковини зернових, і людина до цього часу не має ферментів, які б перетравлювали рослинну клітковину. Більше того, мікроорганізми, які заселяють травний канал людини, теж не мають ферментів для перетравлення клітковини низки рослин, передусім зернових. Таким чином, наведені дані дають змогу дійти висновку, що еволюційно людина запрограмована на вживання їжі тваринного походження. Підтвердженням цього є той факт, що із 20 амінокислот доросла людина не синтезує 8, а діти — 10, причому не синтезуються амінокислоти, які у великій кількості містяться у тваринній їжі, а для синтезу замінних амінокислот необхідні незамінні. Так, для синтезу замінної амінокислоти таурину потрібна незамінна амінокислота метіонін, яка міститься у продуктах тваринного походження [6, 29].

Відомо, що в історико-еволюційному аспекті всьому живому на Землі довелося боротися за існування в льодовиковий період. Більшість людей у цей час харчувалися тваринною їжею, за винятком південних регіонів, у яких була можливість вживати плоди. Сільського господарства як такого не існувало, більшість коренеплодів, овочів та фруктів були культивовані в історичному плані зовсім недавно. Зростання чисельності населення та збільшення тривалості життя стримувалися дефіцитом продуктів харчування. Такі поширені в наш час хвороби, як ожиріння, цукровий діабет, у той період, очевидно, не існували.

Значний вплив на розвиток людства мала перша харчова революція, яка ознаменувалася початком культивування зернових культур — рису, кукурудзи, пшениці, ячменю та інших, а також використанням вогню для приготування їжі, що дозволило частково включати зерна до раціону (близько 350 тис. років тому). Зернові на відміну від м'яса та риби можна було зберігати протягом тривалого часу, тому поряд з мисливством починається бурхливий розвиток землеробства.

Наявність запасів зерна сприяла збільшенню кількості свійських тварин. Спостерігалось покращення харчування людей, що зумовило зростання чисельності населення. Гостро постало питання щодо територій, їх захисту. Виникли держави, соціальний поділ людей залежно від розміру земельного наділу. У цей період траплялися поодинокі випадки хвороб, викликаних надмірним харчуванням [6, 5, 27, 29, 30, 43].

Друга харчова революція відбулася близько 200 років тому і була пов'язана з бурхливим розвитком транспорту, що дозволило завозити деякі культури, які не вирощували в Європі (картопля, помідори, деякі фрукти) з інших регіонів планети. Голод як стримуючий фактор зростання чисельності населення у більшості країн вдалося подолати. Завдяки індустріальному прогресу швидкими темпами розвивалася харчова промисловість, спрямована не тільки на створення великої кількості продуктів харчування, а й на отримання прибутків. Значні зміни відбулися і в сільському господарстві, з'явилися нові технології вирощування зернових, коренеплодів, фруктів, виробництва продуктів тваринництва. Зростання чисельності населення та необхідність збільшення врожаїв призводять до виснаження ґрунтів, що поряд із використанням хімічних добрив спричинило зміни хімічного складу продуктів харчування. У раціоні людей почали переважати рафіновані продукти (цукор, очищене борошно, очищені крупи, велика кількість солодких фруктів, олія). Промислова революція зумовила істотний прогрес у харчуванні людини, насамперед вона позбавила її від голоду, проте нестримний розвиток харчової промисловості та гонитва за прибутками призвели до появи великої кількості смачних, високоенергетичних та біологічно бідних харчових продуктів, які стали основою харчування сучасної людини і поступово витіснили біологічно цінні натуральні продукти [6, 31].

Медичні аспекти створення національної піраміди здорового харчування

За останні 20 років в Україні спостерігається катастрофічне зростання поширеності аліментарних захворювань — ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому. Під час детального вивчення динаміки смертності від серцево-судинної патології в Україні було з'ясовано,

що найсуттєвіше підвищення цього показника спостерігається в осіб найбільш продуктивного та працездатного віку — 30-59 років. Населення саме цього віку здебільшого несе відповідальність за утримання дітей, людей похилого віку і непрацездатних осіб. Українці помирають від серцево-судинних захворювань значно раніше порівняно з громадянами Європейського Союзу: так, смертність серед українських чоловіків віком 30-44 роки у 6 разів вища, ніж серед їх однолітків у країнах ЄС [3, 4, 11, 13, 16, 24, 29].

У 2010 році в Україні завершилася 10-річна Національна програма боротьби з артеріальною гіпертензією, проте її вплив на показники смертності від хвороб системи кровообігу був недостатнім. Однією з причин неефективності зазначеної програми є фактична відсутність будь-яких системних та послідовних заходів щодо корекції харчування і способу життя. Водночас спостерігається зниження смертності у країнах Європи, пов'язане з успішною реалізацією заходів щодо популяризації здорового способу життя і формування у населення більш відповідального ставлення до свого здоров'я, зменшення негативного впливу куріння, недостатньої фізичної активності, артеріальної гіпертензії, надмірної ваги тощо [1, 2, 5, 13, 23, 25].

Перше повномасштабне дослідження, у якому було підтверджено, що харчування є чинником, який здатний істотно вплинути на вирішення проблеми поширеності серцево-судинних захворювань, ожиріння й діабету, став проєкт «Північна Карелія», який реалізовувався у Фінляндії з 1973 року. За 35 років смертність від серцево-судинних захворювань серед населення Північної Карелії знизилася на 85%. Результати цього дослідження було покладено в основу загальноєвропейської Стратегії з охорони здоров'я-2020 [4].

Епідеміологічні аспекти створення національної піраміди харчування

Незважаючи на низку спільних підходів до харчування, у всіх народів незалежно від кліматичної зони проживання абсолютно ідентичним є харчування маленьких дітей — це вигодовування молоком. Надалі раціони харчування відрізняються. Так, у раціоні народів Півночі, що проживають у регіонах, віддалених від моря, переважає м'ясо; жителів регіонів, наближених до моря, — риба; народів Африки, півдня Азії, Індії — рослинна їжа. На IX Міжнародному конгресі геронтологів, що відбувся в 1972 р. у м. Києві, Якутію офіційно визнали центром довголіття Сибіру. Серед улусів виявлено велику кількість довгожителів віком понад 100 років. Основний компонент раціону населення Оймякону («полюс холоду») — м'ясо оленів [5, 6, 30].

Про вплив харчування на здоров'я та довголіття свідчать спостереження як у тваринному світі, так і серед людей. Разючу залежність виявлено у бджіл. Робочі бджоли виконують виснажливу роботу, харчуючись тільки нектаром квітів під час польоту. Трутні, які працюють у вулику, харчуються краще і живуть довше. Бджолина матка живе близько 6 років, а робочі бджоли — лише 30-35 днів, тобто тривалість життя бджолиної матки приблизно в 65 разів більша. Основна причина — це харчування та спосіб життя. Бджолину матку годують маточним молочком, а робочі бджоли його отримують тільки на початку свого життя.

Серед довгожителів є люди з різним типом харчування. У Біблії йдеться про патріарха Мафусаїла, який дожив до 900 років, тобто жив у 12-13 разів довше, ніж звичайна людина. Харчувався Мафусаїл натуральними продуктами — диким медом і акридами (сушеними кониками).

Особливістю харчування, яка об'єднує всіх довгожителів, є споживання натуральних продуктів місцевого походження, помірність у харчуванні [5, 6, 7, 30].

Основи національної піраміди здорового харчування мають становити доступні та традиційні продукти з високою біологічною цінністю, які вживалися населенням України протягом століть. Відомо, що якість харчування насамперед залежить від забезпечення організму повноцінними білками. До джерел якісного білка належать білок м'яса, птиці, риби, яєць, молочних продуктів. Яєчний білок — це єдиний білок, який не містить жиру та вуглеводів, а яєчний жовток за вмістом жирних кислот, у тому числі омега-3, лецитину, вітамінів і мінералів, є лідером. Яєчний жовток має найбільш сприятливе співвідношення холестерину та його основного антагоніста лецитину. Рекомендації щодо обмеження вживання яєць через високий вміст холестерину не мають достатнього наукового обґрунтування і можуть стосуватися невеликої

кількості хворих із вродженими аномаліями ліпідного обміну і тільки у тих випадках, коли тестування за допомогою високохолестеринової дієти супроводжується підвищенням рівня холестерину в крові. До продуктів з високою біологічною цінністю належать також печінка й курятина, які багаті на незамінні амінокислоти, вітаміни та мінерали.

Ринок України переповнений різноманітними ковбасними виробами, неякісними твердими та плавленими сирами, які багаті на трансжири і містять велику кількість солі. Популярними є різноманітні солодкі сирки, сиркові десерти, які містять багато неякісного жиру, цукру, цукрозамінників та інших небажаних домішок. Більшість населення вважає ці продукти корисними, проте їх вартість та низька біологічна цінність не витримують жодної критики [12, 16, 19, 20, 30, 34, 35]. Українці вживають надто багато рослинних олій у чистому вигляді, для приготування їжі, а також з іншими продуктами харчування (молочні продукти, масло, ковбасні, кондитерські вироби), тоді як потреби людського організму в поліненасичених жирних кислотах мінімальні. До складу людського жиру входять насичені жирні кислоти, а потреби в есенціальних жирних кислотах становлять близько 2,0-4,0 г/добу, із них найбільші — в арахідоновій кислоті, яка переважає в клітинних мембранах. Основними компонентами клітинних мембран є фосфоліпіди і холестерин (яких багато в яєчних жовтках). Фосфатидилхолін також є основним антагоністом холестерину у всіх середовищах. Морська риба не є традиційним продуктом для українців, а омега-3 жирні кислоти можна отримати з яєчного жовтка, свинячого жиру, волосських горіхів. Оливкова олія теж не належить до традиційно вживаних населенням України жирів, а олеїнова кислота синтезується в організмі і не є незамінною.

Збільшення вживання українцями рослинних олій в останні десятиліття може бути одним із чинників зростання частоти не тільки серцево-судинної патології, а й раку товстої кишки та грудної залози. В Україні традиційним жиромісним продуктом є сало. Свинячий жир є найбільш збалансованим за жирнокислотним складом продуктом: співвідношення насичених, моно- і поліненасичених жирних кислот є найбільш оптимальним (4:5:1) серед усіх рослинних і тваринних жирів та наближеним до оптимального (4:6:1). Крім того, сало містить необхідну кількість арахідонової кислоти — важливого компонента клітинних мембран. Воно забезпечує відчуття ситості, і його складно з'їсти більше, ніж потрібно. Одним із джерел жирів є традиційний продукт сметана, яка містить меншу кількість молочних жирів порівняно з вершковим маслом і при цьому покращує смак страв. Сметана та соуси на її основі є хорошою альтернативою майонезу, жирність якого висока, а якість жирів — низька [6, 17, 26].

Українцям необхідно значно обмежити вживання не тільки цукру, солодощів, виробів із білого борошна, а й каш. Серед джерел вуглеводів перевагу слід надавати традиційним крупам, таким як гречка, пшоно в помірних кількостях. Зазначені крупни є доступними, мають високу біологічну цінність, на відміну від хлібобулочних виробів та макаронів, які фактично є крохмалем із невеликою кількістю харчових волокон. Ще одна проблема останніх десятиліть — це пристрасть населення нашої країни до солодких напоїв і соків. Такі напої мають презентуватися як шкідливі й такі, що зумовлюють розвиток цукрового діабету.

На сьогодні для покращення якості харчування та максимального забезпечення організму всіма необхідними нутрієнтами (а це не менше 90 компонентів) слід звертати увагу на такий показник, як біологічна цінність, або харчова насиченість продукту необхідними харчовими речовинами. Існують різні підходи до визначення насиченості продукту харчовими речовинами, наприклад розраховувати кількість вітамінів, мінералів на 1 ккал. Такі підрахунки складно здійснювати в повсякденному житті, значно простішими є підрахунки на 100 г продукту — традиційний підхід, який застосовують у дієтології.

Нами виконано аналіз насиченості найбільш популярних в Україні продуктів щодо вмісту вітамінів. Виявлено, що лідером за вмістом вітаміну А є печінка тварин, птиці, риби. Невелика кількість печінки повністю забезпечує добові потреби організму у вітаміні А. Високим є вміст вітаміну А також у м'ясі, особливо свинині, яйцях, вершковому маслі, сирах. Найбільш оптимальним та доступним джерелом ретинолу в Україні є курячі яйця, куряча печінка, свинина. Так, 30-50 г курячої печінки забезпечують денну норму ретинолу для здорової людини.

Продовження на стор. 20.

Продовження.
Початок
на стор. 18.



Рис. Концептуальна піраміда здорового харчування для населення України

Відомо, що лідерами за вмістом каротиноїдів є обліпиха, горобина, суха шипшина. Зазначені ягоди не є часто вживаними, а тому не можуть бути основними джерелами каротиноїдів; для забезпечення організму цими речовинами необхідно вводити до раціону моркву, гарбуз, томати, солодкий перець. Ці овочі використовують для приготування багатьох страв, і їх можна рекомендувати в якості джерел каротиноїдів.

Лідерами за вмістом вітаміну D є риба, яйця та печінка, проте не завжди можливо отримати з їжею необхідну його кількість. Найбільш високими є потреби у вітаміні D у вагітних та дітей, що пов'язано з ростом кісток. Для забезпечення потреб у вітаміні D цих категорій населення необхідно 2-3 рази на тиждень з'їдати 100-150 г риби, 1-2 рази — страви з печінки; щодня 20-30 г вершкового масла, молочні продукти нормальної жирності, 2 курячих яйця, особливо домашніх. Знежирені молочні продукти містять невелику кількість вітаміну D. Слід пам'ятати, що вітамін D синтезується в шкірі людини з холестерину під впливом ультрафіолетового опромінення, тому для профілактики його дефіциту необхідно перебувати певну частину дня поза приміщенням, а особам, які працюють, особливо в зимово-весняний період, — збільшити вживання продуктів, що містять вітамін D.

Лідером за вмістом вітаміну E є рослинні олії, особливо кукурудзяна. Одна столова ложка таких олій здатна забезпечити організм необхідною кількістю зазначеного вітаміну. Достатньо вітаміну E міститься в рибі, яйцях, м'ясі індички, горіхах. Серед продуктів рослинного походження лідерами за вмістом вітаміну E є чорна смородина та кукурудза. З огляду на те, що рибу, м'ясо, яйця можна вжити в більшій кількості, є підстави вважати зазначені продукти основними джерелами вітаміну E. Найбільша кількість вітаміну K міститься в капусті, особливо квашеній, а також м'ясі індички, соняшниковій олії, печінці.

Аналіз вмісту вітамінів групи B у харчових продуктах свідчить, що найбільш багатими на вітаміни цієї групи є продукти тваринного походження, а такі вітаміни, як B₂, B₁₂, відсутні в рослинних продуктах. Особливо високим є вміст вітамінів групи B у печінці, меншим — у м'ясі, яйцях та рибі, ще меншим — у молоці. Серед продуктів рослинного походження лідерами за вмістом деяких вітамінів групи B є зернові, проте їх кількість значно менша, ніж у продуктах тваринництва. Фрукти та ягоди містять мізерну кількість деяких вітамінів групи B.

З огляду на той факт, що продукти тваринного походження є лідерами за вмістом повноцінного за амінокислотним складом білка, більшості вітамінів, до їх жирнокислотного комплексу входять різні класи жирних кислот, лецитин, карнітин, карнозин, жиророзчинні вітаміни. Зазначені продукти мають низький глікемічний індекс, забезпечують відчуття ситості, а тому мають посісти значне місце в харчуванні людини поряд з овочами, які є здоровим фоном для вживання продуктів тваринного походження.

Враховуючи вищезазначене, рекомендуємо піраміду харчування для населення України (рис.).

Основа піраміди становлять овочі — 70-75%, фрукти — 30-25%. Наступна сходинка піраміди — це продукти тваринного походження, третя — зернові та бобові, четверта — жирові продукти: 10-20 г вершкового масла, 10-20 г сала, 3-5 чайних ложок олій. Остання сходинка — прості вуглеводи: цукру 20-30 г на добу, кондитерських виробів — не більше, ніж порція у 100 ккал на добу.

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор; **Г.А. Анохіна**, д.м.н., професор; **В.В. Харченко**, д.м.н., кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Соціально-еволюційне та патогенетичне обґрунтування національної піраміди харчування

Слід переглянути технологію приготування страв. При цьому вона має бути такою, щоб кількість жиру була мінімальною або страви готувалися без жиру: це приготування на пару, відварювання, тушкування зі спеціями, овочевими та фруктовими соками, прянощами, запікання.

Старі підходи до режиму харчування теж необхідно змінити. Кількість прийомів їжі на день для дорослих — 3-4. Найбільш об'ємними мають бути другий сніданок, так званий ланч, і обід. Зранку у людини є запас енергії у вигляді глікогену печінки, м'язів і жирової тканини, тому більшість людей у цей період доби не відчують голоду, а їсти слід тоді, коли організм цього потребує. Перший сніданок може бути легким та необ'ємним. Другий сніданок — через 3-4 год після першого (у більшості людей в цей час доби з'являється відчуття голоду), обід необхідно перенести (пізній обід дозволить не переїдати ввечері). Важливим є розподіл продуктів харчування згідно з їх хімічним складом. Продукти, багаті на вуглеводи й жири, доцільно споживати під час другого сніданку та обіду, що зумовлено більшими енергозатратами в цю пору дня. Ввечері краще надати перевагу стравам із нежирної риби, птиці, овочевим салатам, молочним продуктам. Амінокислоти, які надійдуть в організм після вечері, будуть оптимально використані для процесів відновлення.

Важливою проблемою в Україні є неможливість більшості населення повноцінно харчуватися в робочий час. Прийом їжі має відбуватися в спокійних умовах. У законодавстві України відсутні вимоги до роботодавців щодо організації належних умов харчування на виробництві, на відміну від більшості розвинених країн Європи, у яких питання харчування часто обумовлюється в трудовому договорі, а працівникам багатьох спеціальностей видаються вітаміни та інші продукти функціонального харчування.

Висновки

Для покращення якості життя, збереження здоров'я, профілактики хронічних неінфекційних захворювань українцям слід переглянути ставлення до харчування та способу життя. Під час вибору продуктів харчування перевагу необхідно надавати натуральним традиційним продуктам, які є основою традиційного харчування населення України, дотримуватися помірності в їжі, обмежити вживання рафінованих продуктів, особливо солодощів та жирів низької якості.

Література

1. Гайдаєв Ю.О. Розробка і впровадження Державної програми профілактики та лікування серцево-судинної і судинно-мозкової патології / Ю.О. Гайдаєв // Український кардіологічний журнал. — 2007. — № 4. — С. 8-12.
2. Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М. Державні цільові програми покращання здоров'я народу. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. — 208 с.
3. Гандзюк В.А. Демографічна ситуація та рівень здоров'я населення України / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. — 2008. — № 5. — С. 96-100.
4. Горбась І.М. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань — реальний шлях поліпшення демографічної ситуації в Україні / І.М. Горбась // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 3. — С. 6-11.
5. Григоров Ю.Г. Популярно о диетах и системах питания / Ю.Г. Григоров, Б.Л. Смолянський. — К.: Знання України, 2008. — 207 с.
6. Григоров Ю.Г. Особливості здорового харчування українців / Ю.Г. Григоров, Т.М. Семеско, Л.Л. Синьок. — К.: Медкнига, 2007. — 55 с.
7. Гуліч М.П. Рациональное харчування та здоровий спосіб життя — основні чинники збереження здоров'я населення / М.П. Гуліч // Проблемы старения и долголетия. — 2011. — Т. 20, № 2. — С. 128-132.
8. Дієтологія / За ред. Н.В. Харченко, Г.А. Анохіної. — К., 2012. — 526 с.
9. Добровольская М.В. Человек и его пища. Пищевые специализации и проблемы антропогенеза. — М.: Научный мир, 2005.
10. Донченко Л.В., Надькта В.Д. Безопасность пищевой продукции. — М., 2001. — 528 с.
11. Економіка України за 2012 рік // Урядовий кур'єр. — 2013. — 2 лютого. — С. 6.
12. Клиническая диетология / В.П. Шевченко; под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 256 с.
13. Клименко В.І., Коваленко А.В. Хвороби системи кровообігу: стан здоров'я та перспективи змін // Запорожский медицинский журнал. — 2014. — № 1 (82). — С. 23-25.

14. Коростелев Н.И. Проблема. Трансизомеры и никель / Н.И. Коростелев // Масла и жиры. — 2010. — № 3-4. — С. 14-15.
15. Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензією в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Український кардіологічний журнал. — 2010. — № 6. — С. 7-12.
16. Кучеренко А. Покладіть здоров'я на тарілку // Голос України. — 2012. — 26 квітня. — С. 13.
17. Методичні рекомендації з приводу консультування пацієнтів щодо засад здорового харчування (згідно з наказом МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р.).
18. Москаленко В.С. Особливості харчування населення України та їх вплив на здоров'я / В.С. Москаленко, Т.С. Грузева, Л.І. Галієнко // Наук. вісн. Нац. ун-ту ім. О.О. Богомольця. — 2009. — № 3.
19. Осенко М. Олії та жири: склад, методи одержання, якість / М. Осенко, А. Українець, С. Усаток [та ін.] // Харчова і переробна промисловість. — 2004. — № 5. — С. 17-18.
20. Павловський А. Бідність по-українськи // Голос України. — 2012. — 3 березня. — С. 9.
21. Пасхавер Б. Сучасний стан продовольчої безпеки // Економіка України. — 2006. — № 4. — С. 43.
22. Пономарьов П.Х. Потенційна небезпечність швидкої їжі // Вісн. Львівської комерційної академії. Наукова періодика України. — 2009. — Вип. 10.
23. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Изомерова Н.И. Детоксикационное питание. — М.: ГОЭТАР-Медиа. — 2012. — 683 с.
24. Радченко Г.Д. Профілактика серцево-судинних захворювань — почни з себе. Результати анонімного опитування лікарів, які лікують пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко, Ю.М. Сіренко // Український кардіологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 54-58.
25. Резолюція WHA66.10. Май 2013 г., pdf 970Kb
26. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналіз-статист. посіб. — Київ, 2011. — 165 с.
27. Рибаків І. Реформа медицини має розпочатися з тотального оздоровлення нації // Голос України. — 2012. — 11 січня. — С. 5.
28. Рудавка С.І. Економічні проблеми раціонального харчування та його роль у покращенні здоров'я населення України // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 475-481.
29. Савельев С. В. Происхождение мозга. — М.: ВЕДИ, 2005. — 368 с.
30. Спирячев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2004. — 547 с.
31. Статистичний щорічник України за 2011 рік. — Київ: ТОВ «Август Трейд». 2012. — С. 417.
32. Холостова Є.І., Єгоров В.В., Рубцов А.В. Соціальна геронтологія: навч. посіб. — М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков і К», 2005. — 296 с.
33. Хрисанфова Е.Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека. — М.: МГУ, 1990. — 190 с.
34. Швель О.В. Здорове харчування доступне кожному із нас // Урядовий кур'єр. — 2012. — 31 січня.
35. Шмальгаузен И.И. 1968. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. — М.: Наука. — 451 с.
36. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. J Am Diet Assoc. 2009; 109: 509-527.
37. Appleby P., Roddam A., Allen N., Key T. Comparative fracture in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J Clin Nutr. 2007; 61: 1400-1406.
38. Campbell W.W., Johnson C.A., McCabe G.P., Carnell N.S. Dietary protein requirements of younger and older adults. Am J Clin Nutr. 2008; 88: 1322-1329.
39. Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution. Nature genetics, 2003, v. 33, p. 266-275.
40. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint.
41. WHO/FAO Expert Consultation [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf
42. Geissler C., Powers H. (eds). Human Nutrition, Elsevier Churchill Livingstone, Netherlands, 2005; 765 p.
43. Health for all Date Base. — Copenhagen: WHO Regional Office Europe Update, 2010.
44. Kelly J.H. Jr, Sabate J. Nuts and coronary heart disease: An epidemiological perspective. Br J Nutr. 2006; 96(suppl): S61-S67.
45. Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Buring J.E., Calle E.E., Cho E., Fraser G.E., Freudenheim J.L., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Goldbohm R.A., Harnack L., Jacobs D.R. Jr, Kato I., Krogh V., Larsson S.C., Leitzmann M.F., Marshall J.R., McCullough M.L., Miller A.B., Pietinen P., Rohan T.E., Schatzkin A., Sieri S., Virtanen M.J., Wolk A., Zeleniuch-Jacquotte A., Zhang S.M., Smith-Warner A.S. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1471-14.
46. Rand W.M., Pellett P.L., Young V.R. Metaanalysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. Am J Clin Nutr. 2003;77: 109-127.
47. Rave K., Roggen K., Dellweg S., Heise T., tom Dieck H. Improvement of insulin resistance after diet with a whole-grain based dietary product: Results of a randomized, controlled cross-over study in obese subjects with elevated fasting blood glucose. Br J Nutr. 2007; 98: 929-936.
48. Salem A.-H. et al. Alu elements and hominid phylogenetics. PNAS, 2003, v. 100, p. 12787-12791.
49. Sarah Hawkes is Reader in Global Health and Wellcome Trust Senior Fellow in International Public Engagement at the Institute for Global Health, University College London. SEP 19, 2013.
50. Schwappach D.L.B., Boluarte T.A., Suhcke M. The economics of primary prevention of cardiovascular diseases — a systematic review of economic evaluations // Cost effectiveness and resource allocation. — 2007. — Vol. 5. — P.1-12.
51. Van Oijen MGH, Laheij RJF, Jansen JBMJ, Verheugt FWA. The predictive value of vitamin B-12 concentrations and hyperhomocysteinaemia for cardiovascular disease. Neth Heart J. 2007; 15: 291-294.
52. Villegas R., Gao Y.T., Yang G., Li H.L., Elasy T.A., Zheng W., Shu X.O. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 162-167.

О.Г. Шадрин, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев; Н.Е. Зайцева, Детский городской гастроэнтерологический центр, г. Киев; Т.А. Гарынычева, Амбулаторно-консультативное отделение городской клинической больницы им. Б.Я. Резника, г. Одесса

Helicobacter pylori у дітей: сучасні підходи до діагностики та способи оптимізації терапії

В наші часи головна роль Helicobacter pylori (Hr) в розвитку патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (гастритів, язвенних процесів) не викликає сумнівів. Хелікобактеріоз є причиною гастритів в 50-96% випадків. Язвенна хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) обумовлена Hr в 70-100% випадків. Розвиток карциноми шлунка і В-клітинної лімфоми шлунка пов'язано з Hr в 70-80% випадків.

Відомі на сьогоднішній час документи по діагностиці та ліченню інфекції Hr у дорослих пацієнтів — Maastricht IV/ Florence Consensus Report Європейської групи по вивченню Hr (2012) і рекомендації American College of Gastroenterology (2007) — не можуть бути в повній мірі використані у дітей по багатьом причинам, серед яких:

1) різна частота інфікованості Hr і окремих клінічних проявів (язвенної хвороби, атрофічного гастриту і малигнізації) в дитячій і дорослій популяції;

2) різна чутливість і чутливість діагностичних тестів;

3) відмінний від дорослих на лікування терапію, в частині більшої частоти антибіотикорезистентності Hr в дитячій популяції.

В 2011 році був опублікований загальноєвропейський документ Європейської (ESPGHAN) і Північноамериканської (NASPGHAN) асоціацій дитячих гастроентерологів, в якому з позиції доказової медицини представлено основну мету клінічного дослідження шлунково-кишкових симптомів — визначення основних причин виникнення симптомів, а не тільки підтвердження наявності Hr-інфекції. В порівнянні з дорослими пацієнтами стратегія «дослідження і лікування» у дітей не рекомендується.

Обов'язковими компонентами сучасних схем ерадикації Hr повинні бути інгібітори протонної помпи (ІПП) і/або препарати висмута і не менше двох антибактеріальних препаратів. Комбінація двох антибіотиків і ІПП була рекомендована як терапія першої лінії в першому виданні педіатричних рекомендацій.

Дослідження по співставленню різних варіантів лікування в педіатричній популяції залишаються обмеженими. В 2000 р. G. Oderda і співр. здійснили систематичний огляд опублікованих ерадикаційних досліджень у дітей. В зв'язі з відомою неоднорідністю і обмеженим числом добре спланованих досліджень було складно сформулювати остаточні рекомендації. В 2001 році в першому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, присвяченому порівнянню подвійної терапії амоксициліном і кларитромицином з трійною терапією, включаючою омепразол, у пацієнтів дитячого віку, підтверджено, що при застосуванні трійної терапії рівень ерадикації склав 74,2%.

Останні дані свідчать про зниження швидкості ліквідації Hr. Наприклад, в Європейському педіатричному реєстрі лікування представлені результати застосування 27 різних схем у 518 дітей з Hr-інфекцією. Загальний рівень ерадикації склав 65,6%. Одна з можливих причин зниження і недостатнього рівня ерадикації Hr — зменшення чутливості бактерій до антибіотиків, входять до схем ерадикації.

З урахуванням зростаючої резистентності до основних препаратів антихелікобактерної терапії першої лінії (метронідазол, кларитромицин) актуальним пошук нових препаратів, що володіють антихелікобактерною активністю, і модифікація схем з уже добре відомої ефективністю. В українській і зарубіжній літературі наведено дані про застосування нитрофуранових препаратів для ерадикації Hr, в частині ніфурателю. На сьогоднішній день з препаратів нитрофуранового ряду найбільш вивченим для застосування в схемах ерадикації Hr є ніфуратель.

На основі останніх даних доказової медицини в Україні розроблені і впроваджені сучасні схеми ерадикації хелікобактерної інфекції у дітей, які

представлені в клінічних протоколах медичної допомоги дітям з захворюваннями органів травлення, затверджених наказом МЗ України № 59 від 29 січня 2013 р. В якості першої лінії терапії протокол пропонує одну з наступних ерадикаційних схем.

1. Коллоїдний субцитрат висмута + амоксицилін (рокситромицин) або кларитромицин (азитромицин) + ніфуратель (фуразолідон), переважно для дітей в віці до 12 років.

2. Омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситромицин) або кларитромицин (азитромицин) + ніфуратель (фуразолідон).

Мета дослідження: оцінка ефективності і безпеки схем трійної терапії з використанням ніфурателю для ерадикації Helicobacter pylori в педіатричній практиці.

Відкритий проспективний дослідження ефективності антихелікобактерної терапії в педіатричній практиці проводилося в період з лютого по травень 2014 року на базі дитячого міського гастроентерологічного центру г. Києва і амбулаторно-консультативного відділення міської клінічної лікарні ім. Б.Я. Резника г. Одеси. Постановка передвільного діагнозу здійснювалася на основі клінічних методів дослідження: скарги пацієнта, анамнезу захворювання і життя, а також даних об'єктивного дослідження. Остаточний діагноз підтверджувався даними езофагогастроуденоскопії. Hr виявляли з допомогою швидкого уреазного тесту і ¹³C-уреазного дихального тесту, а також гістологічного дослідження гастробіоптатів. Контроль ерадикації встановлювали на основі уреазного дихального тесту.

Критерії включення в дослідження:

1. Хворі, чия родина підписала інформовану згоду на участь в дослідженні.

2. Пацієнти з хронічними гастритами і гастродуоденітами, асоційованими з Hr.

3. Хворі з ерозивно-язвенними ураженнями ДПК, асоційованими з Hr.

4. Амбулаторні і стаціонарні пацієнти.

5. Хворі, в період місяця до початку дослідження не приймали препаратів, до яких могла бути чутлива Hr.

Для вирішення поставленої задачі були досліджені 60 дітей в віці від 6 до 17 років (середній вік 11,8±2,1 року), з них діти від 6 до 12 років — 18 (30%), від 12 до 17 років — 42 (70%); хлопчиків було 39 (65%), дівчаток — 21 (35%).

У досліджуваних пацієнтів була виявлена наступна патологія, асоційована з Hr: хронічний гастрит — 15 (25%) випадків, хронічний гастродуоденіт — 39 (65%), язвенна хвороба ДПК — 6 (10%).

В нашому дослідженні використовувалися режими ерадикації, рекомендовані МЗ України: для дітей в віці від 6 до 12 років (18 дітей) — трійна схема, що включає препарат коллоїдного субцитрату висмута в поєднанні з амоксициліном і ніфурателем, для дітей старше 12 років (42 дітей) — омепразол в поєднанні з амоксициліном і ніфурателем.

Дози препаратів: коллоїдний субцитрат висмута — 8 мг/кг/сут, омепразол — 0,5 мг/кг/сут, амоксицилін — 25 мг/кг/сут, ніфуратель — 30 мг/кг/сут. Всі препарати приймалися двічі в день — вранці і ввечері.

Контроль ерадикації проводили через 5-6 тижнів після закінчення лікування.

Результати

В результаті лікування у пацієнтів обох груп відзначена виражена позитивна клінічна динаміка, а також досягнуто високий достаточний відсоток ерадикації

Hr. На фоні проводимої терапії у 88,8% (16) дітей першої групи до 3-4-го дня повністю зникли болючі відчуття, до 7-8-го дня лікування болючі відчуття не реєструвалися у 100% (18) пацієнтів. Воєвторій групі 87,5% (35) дітей не пред'являли скарги на біль в животі вже на 3-4-й день лікування, а до 7-8-го дня від початку терапії болючі відчуття були повністю зняті у всіх пацієнтів. В цілому до 8-10-го дня від початку лікування у всіх учасників при об'єктивному обстеженні відзначалося відсутність болючих відчуттів.

За даними ¹³C-уреазного дихального тесту приблизно на 50-й день спостереження (через 5-6 тижнів після закінчення лікування) рівень ерадикації Hr в першій групі (коллоїдний субцитрат висмута, амоксицилін, ніфуратель) склав 88,8% (16 з 18 пацієнтів), воєвторій групі (омепразол, амоксицилін, ніфуратель) — 87,5% (35 з 40 пацієнтів). У одного з хворих воєвторій групі лікування було припинено в зв'язі з розвитком алергічної реакції (остра кропивниця), у одного з пацієнтів воєвторій групі батьки порушували режим прийому ліків. У 96,6% дітей відзначалася хороша переносимість лікування. Всі небажані явища, які спостерігалися у пацієнтів (горіч в роті, жовта окраска сечі), були слабо виражені і не вимагали відміни або зміни режиму терапії.



О.Г. Шадрин

Висновки

В результаті проведеного дослідження показано високу і достаточну ефективність схем ерадикації Helicobacter pylori першої лінії у дітей в віці до 12 років (коллоїдний субцитрат висмута + амоксицилін + ніфуратель — 88,8%) і у дітей старше 12 років (омепразол + амоксицилін + ніфуратель — 87,5%), швидке купування клінічних симптомів, відмінна переносимість і безпека даних режимів антихелікобактерної терапії, що дозволяє рекомендувати їх використання в лікуванні Hr-асоційованих гастритів, гастродуоденітів і язвенної хвороби у дітей.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття надрукована в скороченні.

Сучасна педіатрія, № 5 (61), 2014 г.

37

МАКМИРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

Захист від інфекції без розвитку дисбіозу і навантаження на печінку¹



- лямбліоз, амебіаз²
- ерадикація Helicobacter pylori²
- інфекції сечовивідних шляхів^{2,3}



Рекомендовано наказом Міністерства Здравоохранення України у дітей з 6 років^{2,3}

Климович С. Ю., Овчиннік В. А. Ефективність застосування ніфурателю при лікуванні дисбактеріозу у дітей. Вопросы практической педиатрии. 2008 г. Том 1. №4. Инструкция для врачей по применению препарата Макмирор. Таблетки 200 мг. Р/в № 01/04/05/01/01, затверджено наказом Міністерства Здравоохранення України № 128 від 23.02.12. Протокол лікування хронічного гастриту у дітей, затверджено наказом Міністерства Здравоохранення України № 438 від 28.06.2010.

В складі комплексної терапії: "Макмирор", "Лямблизол", "Лямблизол-Р", "Лямблизол-Р-Р"



Виробник лікарського засобу: Діпіль Фармацевти С.А.В. Вулиця Волгарська, 48 - Каніто-ді-Стані - 20090 Редіоне (ММ) - Італія. Інформація про лікарський засіб: Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.



Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Постхолецистэктомический синдром: как избежать полипрагмазии?

Лозунгом клинической фармакологии должно быть: «Поменьше лекарств – только совершенно необходимые», а не «Что бы еще дать больному?».

Б.Е. Вотчал, русский терапевт

Проблема постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) становится все более актуальной из-за учащения желчнокаменной болезни (ЖКБ). Так, этим заболеванием страдают каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина в мире. ЖКБ имеет место у 25% пациентов в возрасте >60 лет и у 33% лиц в возрасте >70 лет в мире, а также у 10-15% населения Западной Европы. В Украине заболеваемость ЖКБ с 2006 по 2010 год выросла на 1,6% и достигла 108,1 на 100 тыс. взрослых пациентов; ее распространенность выросла на 11,8% и составляет, соответственно, 727,7 на 100 тыс. человек. Действительно, совершенно прав был академик В.Х. Василенко, когда еще в 1969 г. говорил: «В последние десятилетия на нас надвигается целая туча холестериновых желчных камней. ЖКБ учащается во всем мире невиданными темпами». До настоящего времени основным методом лечения ЖКБ является холецистэктомия. Ежегодно в мире осуществляется 2,5 млн данных оперативных вмешательств, т. е. по частоте выполнения холецистэктомия уступает лишь аппендэктомии.

Термин «ПХЭС» предложил Малли Ги (Франция) в 1926 г. Представления о патогенезе расстройств и причинах болевого синдрома после холецистэктомии менялись на протяжении 100 лет. Вначале основной причиной ПХЭС считали спайный процесс после операции, затем собственно отсутствие желчного пузыря и связанное с этим нарушение желчеистечения. Потом во главу угла предлагали поставить технические погрешности во время операции (в связи с чем рекомендовали осуществлять раздельную перевязку пузырного протока и артерии, большое значение придавали необходимости формирования короткой культи протока).

Понятие «ПХЭС» до настоящего времени остается расплывчатым, так как существуют различные взгляды на то, какие состояния следует включать в это понятие.

Большинство клиницистов считают термин «ПХЭС» неудачным и даже неправильным, так как он не отражает сути страдания, причин возникновения и сущности патологических процессов, наблюдаемых у больных после холецистэктомии. Однако исторически сложилось так, что термин нашел широкое распространение в клинической практике.

Большинство авторов различают ПХЭС истинный – как результат тактических и технических ошибок во время операции и неустраненных заболеваний желчных путей, и ложный – развивающийся в результате патологических состояний, не относящихся к желчным путям (синдром-спутник).

В МКБ-10 ПХЭС имеет рубрику K91.5. В соответствии со взглядами различных авторов на то, какие патологические состояния следует включать в понятие «ПХЭС», существуют различные его классификации: О.С. Радбиля (1960), А.И. Хазанова (2002), П.Я. Григорьева и соавт. (2004).

Для анализа патогенеза ПХЭС определим его сущность в широком и узком значении.

В широком понимании ПХЭС – это собирательный термин, объединяющий группу заболеваний и состояний, связанных прямо или косвенно с самой операцией, а также возникших или прогрессирующих после нее. Таким образом, в термин «ПХЭС» следует включать симптомы, обусловленные хирургическим вмешательством; симптомы, не имеющие отношения к хирургическому вмешательству; новые заболевания, появившиеся после операции, но не связанные с ней; поздно выполненная операция; продолжение уже имевшихся симптомов; новые жалобы; результат хирургических ошибок; жалобы, связанные с неправильным диагнозом до операции и т.д.

На развитие ПХЭС в широком значении влияют следующие факторы:

- позднее проведение операции (миграция камня в холедох, острый холецистит, вторичный билиарный цирроз печени и др.);
- неполноценное обследование до и во время операции (камни и стриктуры холедоха, папиллостеноз – неполный объем операции);
- технические ошибки (повреждение протоков, узкий холедоходуоденоанастомоз, неправильная установка дренажей и др.);

- невыполнение больным рекомендаций по профилактике ПХЭС (устранение причин: избыточной массы тела, гиподинамии, неправильного режима питания и др.).

К этим факторам, по мнению И.В. Суздальцева и соавт. (2003), необходимо добавить наличие невыявленных или диагностированных, но недостаточно оцененных и неучтенных при оперативном вмешательстве заболеваний и патологических состояний печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, других органов и систем (в том числе гемолитической анемии, остеондроза, заболевания почек и др.).

К статистически достоверным факторам риска развития ПХЭС у больных острым холециститом относятся возраст старше 60 лет, сроки госпитализации более 3 сут с момента возникновения приступа, острый транзиторно-обтурационный холецистит, расширение объема операции, патоморфологические изменения в удаленном желчном пузыре по типу хронического рецидивирующего холецистита. Знание причин и факторов риска развития ПХЭС позволяет своевременно прогнозировать и корректировать данное патологическое состояние. Особо значимым фактором риска ПХЭС считают пожилую и старческую возраст. Это обусловлено в первую очередь тем, что с возрастом значительно увеличивается количество больных атеросклерозом, эмфиземой легких, хроническим обструктивным бронхитом, сахарным диабетом, ожирением и др. Все это указывает на то, что при холецистэктомии следует чаще прибегать к оперативному лечению, не ожидая достижения больным пожилого и старческого возраста. Это, в частности, позволит значительно снизить риск возникновения в старости таких осложнений холецистита, как острый холецистит, эмпиема желчного пузыря, желчные свищи, а также уменьшить вероятность развития ПХЭС и вторичного панкреатита.

Следует учитывать, что патогенез ПХЭС в широком понимании включает также персистирование симптомов заболеваний, которые имели место до холецистэктомии. Это заболевания, которые первичны или вторичны по отношению к ЖКБ, т. е. являются ее результатом, следствием, сформировавшимся еще до операции.

Примером состояния, первичного по отношению к ЖКБ и которое не устраняется после холецистэктомии, является липидный дистресс-синдром. В центре его патогенеза находятся гипер- и дислипидемия, реализуемые в целом ряде органических поражений – атеросклерозе, холестерозе желчного пузыря, ЖКБ, стеатогепатозе и стеатогепатите, жировой инфильтрации поджелудочной железы, липогенном панкреатите и др. Все эти заболевания остаются и продолжают прогрессировать после холецистэктомии, так как у больных удерживается нетронутым центр патогенеза – гипер- и дислипидемия. Если у пациента до оперативного вмешательства развился метаболический синдром (патогенез которого пересекается с патогенезом липидного дистресс-синдрома), то после холецистэктомии сохраняются его проявления, в частности нарушение углеводного обмена.

Вторичными по отношению к ЖКБ заболеваниями являются билиарный панкреатит, папиллостеноз, вторичный билиарный цирроз печени и др. Понятно, что если папиллостеноз не был вовремя диагностирован, то болевой синдром, связанный с ним, а также панкреатическая боль из-за билиарного панкреатита сохранятся и после холецистэктомии.

Целью лечения больных, перенесших холецистэктомию, является восстановление нормального поступления желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку.

Для профилактики образования билиарного сладжа или камней в билиарном тракте рекомендуется:

- ограничение (но не полное исключение) употребления продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения), и продуктов, содержащих жиры, прошедших термическую обработку >100°C, т.е. жареных;
 - регулярный 4-6-кратный прием пищи;
 - медленное снижение массы тела (при использовании низкокалорийных диет (<2110 кДж/сут), голодании, проведении шунтирующих операций необходимо дополнительное назначение урсодезоксихолевой кислоты – УДХК – в дозе 10 мг/кг/сут);
 - добавление в пищевую рацион пищевых волокон, содержащихся в продуктах растительного происхождения, или пищевых добавок (отрубей и др.); при этом овощи, фрукты, травы лучше использовать после термической обработки (в отварном, запеченном виде); отруби могут входить в состав готовых завтраков (мюсли, каш, хлеба) и патентованных препаратов;
 - обеспечение ежедневного стула.
- Медикаментозное лечение включает ряд направлений:
- коррекция физико-химических свойств желчи;
 - лечение дисфункции сфинктера Одди;
 - деконтаминация двенадцатиперстной кишки;
 - устранение нарушений пищеварения;
 - регуляция стула;
 - устранение органических препятствий оттоку желчи;
 - лечение сопутствующих заболеваний.

Для лечения по всем этим направлениям используется препарат Холоплант, который включает в себя УДХК, экстракт листьев артишока и экстракт корня дягиля лекарственного. УДХК как компонент данного лекарственного средства корректирует биохимический состав желчи, ее физико-химические свойства, снижает литогенность желчи. Такое действие препарата Холоплант обусловлено торможением всасывания холестерина в кишечнике; образованием жидких кристаллов с холестерином, содержащемся в желчи; торможением активности ГМК-КоА-редуктазы, которая играет ключевую роль в синтезе эндогенного холестерина; холеретическим эффектом (индукцией бикарбонатного холереза).

Назначение УДХК в дозе 5-10 мг/кг массы тела в сутки показано не только для лечения ЖКБ, но и после холецистэктомии (или



Н.Б. Губергриц

литотрипсии) для профилактики рецидивного холелитиаза. Кроме того, применение УДХК при ПХЭС показано еще с двух позиций: для лечения хронического гепатита, который, как правило, развивается при ЖКБ (неалкогольный стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит), или вторичного билиарного цирроза, гепатита с синдромом холестаза как осложнения ЖКБ; для лечения желчного дуоденогастрального рефлюкса (рефлюкс-гастрита) или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (т. е. повреждения слизистой пищевода желчными кислотами), который часто формируется при ПХЭС.

Эффективность УДХК для профилактики формирования желчных камней доказана в ряде исследований. Высокий риск образования желчных камней отмечается у больных, страдающих ожирением, после операции с целью быстрого снижения массы тела (с наложением желудочного обходного анастомоза). По результатам исследования, включавшего 233 больных, которые были подвергнуты такой операции, у 32% пациентов в группе плацебо образовались желчные камни. Напротив, у больных, получавших УДХК в дозах 300; 600 и 1200 мг в день, камни формировались значительно реже: у 13; 2 и 6% пациентов соответственно.

Аналогичным образом профилактическое назначение УДХК (600 мг в сутки) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на много-недельных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением.

Длительная терапия УДХК ингибирует у 75% больных развитие атак идиопатического рецидивирующего панкреатита, который в большинстве случаев обусловлен билиарным сладжем.

После проведения холецистэктомии пациентам необходимо принимать УДХК не менее 6 мес.

Второй компонент препарата Холоплант – экстракт артишока. Доказано, что последний имеет желчегонные свойства, влияет на тонус и сократительную функцию желчного пузыря, а также оказывает гепатопротекторный эффект за счет выраженного антиоксидантного и гипохолестеринемического действия. Артишок обладает антимикробными свойствами против различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры. Положительные эффекты артишока, вероятно, являются результатом высокого содержания в них полифенольных антиоксидантов. Экстракт артишока по сравнению с аскорбиновой кислотой обладает более высокой способностью защищать эндотелий от оксидативного стресса и повышать секрецию оксида азота. Антиоксидантное действие артишока приводит к ингибированию окисления липопротеинов низкой плотности за счет повышения активности глутатион-пероксидазы.

Кроме антиоксидантных эффектов, экстракт артишока обладает рядом других лечебных свойств, например, ингибирует желатиназную активность и секрецию матриксной металлопротеиназы (ММП-9), защищая соединительную ткань от дегенерации. Также экстракт артишока стимулирует апоптоз раковых клеток печени через митохондриально-каспазный механизм.

Существенное терапевтическое действие оказывает инулин — еще один компонент артишока. Инулин — полисахарид, содержащийся в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков; представляет собой фруктозан, так как при его гидролизе образуется фруктоза. В исследованиях было показано, что инулин, помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий, повышает всасывание кальция в толстой кишке, т. е. снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений сосудов и, возможно, предотвращая развитие сахарного диабета 2 типа. Имеются также предварительные данные об антиканцерогенном эффекте инулина. Инулин легко усваивается организмом человека, в связи с чем используется также как заменитель крахмала и глюкозы при сахарном диабете.

В состав артишока входит ряд биофлавоноидов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами (табл.).

Таблица. Флавоноидные антиоксиданты экстрактов артишока (по О.А. Громовой и соавт., 2009)	
Флавоноиды	Физиологические эффекты
Лютеолин	Противовоспалительный, стимулирование метаболизма, вазодилатация
Апигенин	Препятствует продукции и секреции провоспалительных цитокинов, вазодилатация
Гесперидин	Снижает содержание общего холестерина и артериальное давление, оказывает противовоспалительный и антисептический эффекты
Кверцетин	Противовоспалительное действие, модулирование активности цитохрома CYP3A4
Рутин	Осуществляет транспорт минералов, укрепляет капилляры, снижает цитотоксичность окисленных форм липопротеинов низкой плотности

Известно, что лютеолин и апигенин являются антиоксидантами, выделенными из артишоков (табл.). Апигенин обладает противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Апигенин способен блокировать образование мочевой кислоты. Лютеолин и апигенин тормозят продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 β , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-13. Апигенин понижает экспрессию генов фактора роста эпителия сосудов и фактора, индуцированного гипоксией.

В экстрактах артишока были обнаружены и другие биофлавоноиды: гесперидин, кверцетин и рутин. Гесперидин является антиоксидантом класса флаванонов, он снижает содержание общего холестерина, артериальное давление, а также оказывает антисептическое и противовоспалительное действие. Кверцетин — наиболее активный флавоноидный антиоксидант. Его противовоспалительное действие состоит в замедлении синтеза и секреции гистамина. Кверцетин способен ингибировать фермент липооксигеназу; является мощным ингибитором цитохрома CYP3A4, который участвует в метаболизме многих лекарственных препаратов. Таким образом, кверцетин может потенцировать более высокие уровни этих лекарственных средств в плазме крови.

Экстракты артишока богаты минералами и микроэлементами, прежде всего кальцием, калием, магнием и железом.

Применение артишока у больных хроническими токсическими гепатитами способствует снижению концентрации малонового диальдегида, повышению активности супероксиддисмутазы, что отражает антиоксидантный эффект артишока. Кроме того, в результате лечения нормализуется детоксикационная функция печени, о чем свидетельствует повышение активности аргиназы крови.

Очень важным эффектом артишока для клинической практики является свойство

уменьшать жировую дистрофию печени вследствие снижения синтеза холестерина, увеличения образования желчных кислот.

Третий компонент препарата Холоплант — экстракт корня дягиля лекарственного. Действующие вещества: эфирное масло; яблочная, уксусная, валериановая и ангеликовая кислоты; смолы; горечи; дубильные вещества; пектины; сахара; воск; каротин; фитостерины; фосфор; кальций; протеин; фелландрен; спирты; n-цимол и др.

Фармакологические эффекты экстракта корня дягиля лекарственного: противовоспалительный, спазмолитический, тонизирующий, мочегонный, потогонный. Экстракт корня дягиля повышает аппетит, улучшает пищеварение, деятельность сердца, оказывает седативное воздействие. Эфирное масло корня дягиля стимулирует желудочную секрецию, секрецию бронхиальных желез, оказывает положительный эффект при бронхоспазме.

Таким образом, компоненты препарата Холоплант воздействуют в отношении всех направлений медикаментозного лечения ПХЭС. Так, коррекцию физико-химических свойств желчи обеспечивают УДХК и экстракт артишока; благодаря спазмолитическим свойствам экстракта артишока и корня дягиля оказывается лечебное воздействие в отношении дисфункции сфинктера Одди; антисептические свойства артишока влияют на деконтаминацию двенадцатиперстной кишки; уменьшение выраженности нарушения пищеварения обусловлено экстрактами артишока и корня дягиля; регуляция стула осуществляется с помощью спазмолитических свойств экстрактов корня дягиля и артишока, а также косвенно желчегонных свойств УДХК и экстракта артишока. Кроме того, широкий спектр эффектов компонентов Холопланта (в том числе мочегонный, противовоспалительный, антиаггеггационный, гипогликемический,

иммуномодулирующий, седативный, муколитический, бактерицидный, тонизирующий и др.) обеспечивает положительные результаты лечения препаратом сопутствующих заболеваний.

Таким образом, Холоплант — препарат, который поможет избежать полипрагмазии при лечении пациентов с ПХЭС. В заключение приведем высказывание академика Е.М. Тареева: «Больничное лечение часто избыточно, нагружено, тягостно. Лекарственная терапия, «большая лекарственная терапия во что бы то ни стало», проводимая многосторонне, по назначению ряда специалистов-консультантов, далеко не всегда согласована и рационализирована, редко когда имеет специфический патогенетический и тем более этиологический, а чаще всего симптоматический уровень».

Список литературы находится в редакции.



КВАТРОТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ХОЛОПЛАНТ

- УСТРАНЯЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ — **ХОЛЕКИНЕТИК**
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ — **ХОЛЕРЕТИК**
- СНИМАЕТ **СПАЗМ**
- СНИМАЕТ **ВОСПАЛЕНИЕ** В ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ

КОМПЛЕКСНЫЙ СОСТАВ ВЛИЯЕТ НА ВСЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ХОЛЕЦИСТИТА

Краткая инструкция
1 капсула содержит: экстракт листьев Артишока — 200 мг, урсоловую кислоту — 400 мг, экстракт корня дягиля лекарственного — 60 мг.
Рекомендация к использованию: для лечения желчнокаменной болезни, хронического некалькулезного холецистита, холестериновой желчи, конкрементов, функциональных свойств Холопланта обусловлены комплексом биологически активных веществ, которые входящая в состав экстракта артишока имеет желчегонные и тонизирующие свойства, способствует нормализации обменных процессов в организме, урсоловая кислота имеет мембраностатическое и тонизирующее свойства, снижает концентрацию токсических для клеток желчи, способствует растворению холестериновых желчных конкрементов, предотвращает их образование. Экстракт корня дягиля обладает противомикробными и спазмолитическими свойствами.
Способ применения: 2 капсулы 3 раза в день за 15-30 мин до еды. Лечение длится курсом — 3 недели, проводится врачом или индивидуально.
Производитель: SWISS CAPS GmbH Германия.
Информация о наличии сокращенной. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.
Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для раздаточных материалов на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.
ООО «Инвестфарм» адрес: 01070 Киев, 03060, ул. Казарская, 12/14, Буква «Н».

АБСОЛЮТНАЯ ПРОЗРАЧНОСТЬ

МОВИПРЕП[®]
ВАШ ПАРТНЕР В УСПЕШНОЙ
ПОДГОТОВКЕ КИШЕЧНИКА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ 2 Л
ВМЕСТО 4 Л¹



МОВИПРЕП[®]

ПЭГ + АКо* (ПЭГ (3350) + натрия аскорбат + аскорбиновая кислота
+ натрия сульфат + электролиты)



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. А06А С Осмотические слабительные средства. Показания. Для очищения кишечника перед клиническими процедурами, требующими его очистки, например, перед эндоскопическими или рентгенологическими исследованиями кишечника. 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, вздутие живота, боль в эпигастриальной области, анальное раздражение, нарушение сна, головокружение, головная боль, диспепсия, дисфагия, недомогание, озноб, жажда, чувство голода. Категория отпуска. Без рецепта. Производитель: НОРЖИН Лимитед, Великобритания, Нью Роуд, Тирри-Бэри, Хэнгоид, Мид Гламорган, CF 82 8SJ. Регистрационное свидетельство МЗ Украины: Ч-UA/12987/01/01 от 21.06.2013. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике.

МОВИПРЕП и МОВИПРЕП — торговые марки, зарегистрированные группой компаний Норжин.
* ПЭГ — полиэтиленгликоль (макрогол), АКо — А-комплекс (аскорбиновая кислота + аскорбат натрия)
1. CII C. et al. Am J Gastroenterol 2008; 103(4): 883–886.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



VII симпозиум Ассоциации врачей-эндоскопистов Украины: новое в диагностике и лечении колоректального рака

18-19 сентября 2014 г. в с. Коблево Николаевской области состоялся VII симпозиум Ассоциации врачей-эндоскопистов Украины «Современная диагностическая и лечебная эндоскопия», в рамках которого ведущие специалисты и практикующие врачи получили возможность обсудить актуальные вопросы и современные возможности эндоскопии и малоинвазивной эндоскопической хирургии в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварительного тракта.

С приветственным словом выступил президент Ассоциации врачей-эндоскопистов Украины, заслуженный врач Украины, доктор медицинских наук Владимир Иванович Никишаев.



Научная программа форума включила такие актуальные вопросы эндоскопии, как профилактика колоректального рака в Украине, методы улучшения диагностики новообразований желудочно-кишечного тракта, использование альтернативных малоинвазивных эндохирургических вмешательств. За два дня работы симпозиума состоялось четыре пленарных заседания, на которых ведущие отечественные специалисты представили доклады и были продемонстрированы интересные клинические случаи.

Вопросам использования новейших технологий в диагностической и лечебной эндоскопии были посвящены выступления ученых Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова. В докладе кандидата медицинских наук А.Н. Бурого сообщалось о первом опыте применения энтероскопии в диагностике заболеваний тонкой кишки и использования высокотехнологического эндоскопического оборудования в диагностике опухолей желудочно-кишечного тракта.

Доклады о лапароскопическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы были представлены профессором В.В. Грubicником из Одесского национального университета, имеющим самый большой опыт в Украине по лечению данной патологии.

Многие выступления касались актуальной медико-социальной проблемы — колоректального рака (КРР), рост заболеваемости которым отмечается в последнее десятилетие.

Особый интерес участников симпозиума вызвал доклад доктора медицинских наук В.И. Никишаева, посвященный результатам проведения удаления новообразований ЖКТ — резекции слизистой оболочки EMR (Endoscopic mucosal resection) и диссекции в подслизистом слое (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD), которые были выполнены в 964 случаях. Было отмечено, что при условии соблюдения показаний и техники выполнения EMR и ESD они могут рассматриваться как альтернатива лапароскопическим и открытым хирургическим операциям при поверхностных интраэпителиальных неоплазиях желудка и толстой кишки, включая ранние формы раков. Тщательное гистологическое исследование макропрепарата удаленной опухоли чрезвычайно важно для постановки окончательного диагноза, оценки полноты удаления и определения тактики дальнейшего ведения пациента. Поэтому необходимо стремиться к удалению опухолей единым блоком, чтобы защитить пациента от риска развития местного рецидива. К сожалению, в нашей стране эти вмешательства пока еще не нашли широкого применения и Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи все еще является единственным учреждением в Украине, которое имеет большой опыт проведения таких вмешательств.

В докладе специалистов Львовского областного диагностического центра (кандидаты медицинских наук Я.М. Савицкий, И.М. Тумак и др.) была проанализирована динамика выявления КРР и полипов толстой кишки на основании результатов более 56 тыс. выполненных колоноскопий за период с 2000 по 2013 год. Значимо преобладали как карциномы, так и доброкачественные полипы левой половины ободочной кишки без существенной динамики за проанализированный период времени. Было отмечено, что низкая частота выявления опухолей правой половины ободочной кишки, вероятно, объясняется недостаточной чувствительностью исследования (колоноскопии выполнялись преимущественно фиброволоконными колоноскопами). КРР может развиваться из плоских поверхностных образований слизистой оболочки, диагностика



которых возможна при использовании современных видеоэндоскопов и применении методов улучшения визуализации (высокое разрешение, хромокопия).

Вопросы улучшения визуализации с применением хромокопии с индигокармином и повышения качества диагностики неоплазий толстой кишки прозвучали в докладе кандидата медицинских наук В.В. Бойко (Клиническая больница «Феофания», г. Киев). Это быстрый и доступный метод, который даже при использовании стандартных видеоэндоскопов без электронной хромокопии повышает эффективность выявления опухолей размером меньше 10 мм, в том числе плоских и углубленных аденом, а также гистологического прогнозирования.

В докладе В.И. Никишаева и В.М. Лазарчука были рассмотрены практические аспекты выполнения полиэктомии во время колоноскопии. В результате проведенных исследований (286 пациентов) были сделаны следующие выводы:

- выявление и удаление полипов малых размеров как при введении, так и при выведении колоноскопа возможно, безопасно и занимает меньше времени по сравнению с традиционной тактикой удаления при выведении колоноскопа;

- полипы малых размеров, особенно правых отделов толстой кишки, рационально удалять сразу после обнаружения при введении колоноскопа, чтобы гарантировать высокий уровень профилактики КРР.

Актуальность использования капсульной эндоскопии в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также применения малоинвазивных методов лечения неоплазий прямой кишки рассматривалась в докладе В.Ю. Пироговского.

Разработанным и внедренным в практику малоинвазивным методам вмешательств на билиарной системе при лечении заболеваний гепатобилиарной системы были посвящены доклады профессора А.Н. Литвиненко, профессора П.В. Огородника, кандидатов медицинских наук Т.М. Дзвонковского и Д.В. Герасимова.

Одна из важных тем, прозвучавших в первый день работы симпозиума —

подготовка кишечника к проведению колоноскопии, которая влияет на успешность скрининга КРР. Был проведен интерактивный опрос участников симпозиума по этой проблеме. Специалистам предложили ответить на несколько вопросов, а процент ответов сравнивали с результатами аналогичных опросов, которые проводились на европейских форумах.

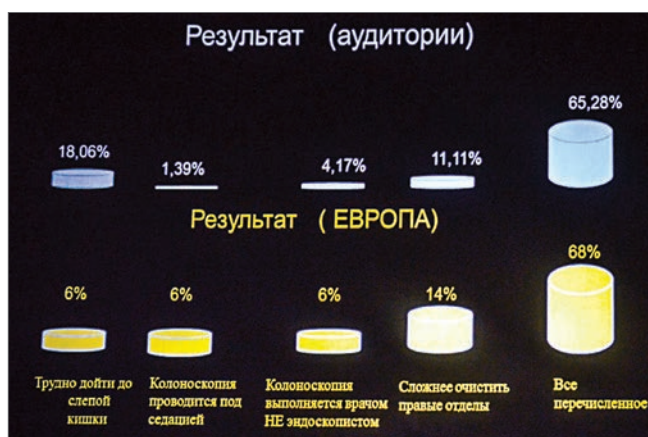
На первый вопрос «как ваши пациенты узнают о схеме подготовки к колоноскопии?» подавляющее большинство участников (68%) выбрали ответ «объясняет врач-эндоскопист». В Европе этим также занимаются медсестры (20%) и врачи, которые направляют на эндоскопию (18%).

Относительно того, «есть ли у вас схемы подготовки толстой кишки для отдельных групп пациентов?» 36% украинских специалистов выбрали ответ «единая схема для всех пациентов», но 47% выделили группу больных, которые не переносят стандартную схему. В Европе такие ответы выбирают 39 и 38% респондентов соответственно, кроме того, 20% врачей при принятии решения о способе подготовки к колоноскопии учитывают наличие нарушений функции почек.

По мнению 72,6% украинских эндоскопистов, наибольший страх у пациентов перед проведением колоноскопии вызывает боль и дискомфорт непосредственно во время процедуры. В Европе этот вариант ответа выбрали 47% специалистов, кроме того 27% врачей указали на нежелание пациентов принимать препараты для подготовки кишечника (очевидно, в связи с необходимостью одномоментного приема большого объема раствора, что может вызывать дискомфорт и тошноту).

На вопрос «какой, по вашему мнению, фактор важен для улучшения комплайенса — вкус, объем раствора, устная информация медработника, лаконично и доступно изложенная информация в письменном виде?» 69% украинских эндоскопистов и 72% европейских выбрали вариант ответа «все перечисленное». Действительно, для качественной и комфортной подготовки имеют значение и

Продолжение на стр. 26.



VII симпозиум Асоціації лікарів-ендоскопістів України: нове в діагностиці і ліченні колоректального раку

Продолжение. Начало на стр. 25.

органолептические свойства раствора, и его объем, и точность режима приема. Именно поэтому в рекомендациях Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии по подготовке толстой кишки к колоноскопии (ESGE Guideline; Endoscopy 2013; 45: 142-150) прописана одна из возможных альтернатив четырех литрам полиэтиленгликоля — прием комбинированного препарата полиэтиленгликоля с аскорбиновой кислотой в объеме двух литров. В Украине это препарат **МОВИПРЕП[®]**. Причем наиболее качественную очистку по данным метаанализов контролируемых исследований обеспечивает так называемая сплит-схема — подготовка с двухэтапным приемом препарата. 49,4% украинских эндоскопистов и 38% европейских указали, что большинство пациентов (89%) при подготовке к колоноскопии предпочитают схему подготовки с разделением дозы раствора на два приема (вечером и утром).

МОВИПРЕП[®] (Moviprep[®], Norgine Pharmaceuticals, Harefield, UK) специалистами, которые оценивали качество подготовки кишечника раствором **МОВИПРЕП[®]** (Gastrointest. Endosc. 2013; 78: 121-131). При работе с этой шкалой оценка качества подготовки разных отделов толстой кишки завершается принятием решения о проведении колоноскопии (степень А и В) или направлении пациента на повторную подготовку (степень С и D) по четким количественным критериям (рисунок). Эта шкала в решении симпозиума была рекомендована для практической деятельности врачей-эндоскопистов. Качественная подготовка кишечника является одним из ключевых условий успеха в выявлении предраковых состояний при колоноскопии.

Таким образом, профилактика КРР возможна и весьма эффективна, о чем свидетельствует тенденция к уменьшению заболеваемости в некоторых развитых странах на фоне внедрения государственных программ скрининга.



Рис. Шкала Harefield для оценки качества подготовки кишечника к колоноскопии

На вопрос «Используете ли вы шкалу для оценки качества подготовки толстой кишки в своей повседневной практике?» ровно половина участников симпозиума выбрала вариант ответа «да, я использую утвержденную надежную общепринятую шкалу» (в Европе 37%). Еще 34,5% признали, что не используют шкалы, но хотели бы использовать (в Европе 30%).

На уточняющий вопрос «какую шкалу вы используете?» большинство участников симпозиума выбрали Бостонскую шкалу оценки качества подготовки кишечника (Gastrointest. Endosc. 2009; 69: 620-625). Эта шкала является оптимальной и лучше всего узнаваемой эндоскопистами.

После проведенного опроса доктор медицинских наук В.И. Никишаев выступил с докладом о значении качества подготовки кишечника к колоноскопии, существующих шкалах, их значении и недостатках. Существует несколько шкал оценки качества подготовки к колоноскопии. Самой первой была Aronchick (1994), затем были предложены Ottawa (2004) и Бостонская шкала (2009), в которых сведен до минимума субъективизм оценки. Однако общим их недостатком является отсутствие четкого алгоритма действия эндоскописта при промежуточных результатах оценки (целесообразно проводить колоноскопию при таком результате, или нет?). Это было учтено в самой последней разработке. Шкала Harefield была разработана в Великобритании на основании результатов исследований препарата

Для Украины, с учетом кадрово-технических и организационных особенностей эндоскопической службы, базовым этапом скрининга КРР может быть широкое внедрение гибкой сигмоскопии (кроме клиник, в которых эндоскописты досконально владеют выполнением полной колоноскопии с последующим удалением выявленных образований при первом осмотре или направлением пациентов в специализированные центры).

В рамках симпозиума было проведено первенство Украины по эндоскопии.

Традиционно функционировала выставка, на которой были представлены ведущие мировые компании и фирмы-производители высокотехнологического эндоскопического оборудования, инструментария и фармацевтических препаратов.

В рамках симпозиума был проведен внеочередной V съезд Ассоциации врачей-эндоскопистов, посвященный пересмотру устава ассоциации. Также рассмотрен ряд других организационных вопросов. В ходе работы симпозиума реализована основная цель организации форума — повышение квалификации врачей-эндоскопистов Украины.

Принятые на симпозиуме решения направлены на дальнейшее усовершенствование деятельности эндоскопической службы Украины, повышение качества оказания эндоскопической помощи населению Украины.

MOVI-PUB-112014-025

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



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

Здоров'я України[®]

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

*Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року*

*У середньому
понад 8000
відвідувань
на день*

L.H. Eusebi, R.M. Zagari, F. Bazzoli, Italia

Епідеміологія інфекції *Helicobacter pylori*

За останні десятиліття епідеміологічна розповсюдженість *H. pylori* зменшилась, що пов'язано зі зниженням поширеності інфекції в більшості країн. Така зміна епідеміології бактерії корелює з паралельним зниженням захворюваності на пептичну виразку і рак шлунка та може мати вплив на зміну епідеміології інших захворювань, серед яких гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, алергія та астма. Упродовж останніх років у ході декількох досліджень були отримані дані про значне поширення інфекції *H. pylori* серед дорослих і дітей у Канаді, країнах Європи, Латинської Америки, Азії та Африки.

Поширення інфекції *H. pylori*

Серед європейських країн рівень поширення інфекції *H. pylori* є нижчим у північних регіонах у порівнянні з південними та східними. У Нідерландах провели дослідження, у якому довільно вибрані зразки крові 1550 донорів (корінного населення, виключаючи іммігрантів з неєвропейських країн) із чотирьох регіонів тестували на наявність антитіл до антигена *H. pylori* та цитокінасоційованого гена A (CagA). Дослідження показало поширеність інфекції *H. pylori* у 32% донорів, з них у 28% учасників із позитивним показником *H. pylori* виявлено CagA⁺ штам. Показник домінування *H. pylori* знизився з 48% (в осіб, що народилися у 1935–1946 рр.) до 16% (у тих, що народилися у 1977–1987 рр.), що є ймовірним наслідком ефекту когорти народження. У тій самій віковій когорті відсоток осіб із CagA⁺ також знизився з 38 до 14%. Згідно з цими даними можна прогнозувати подальше зниження поширення *H. pylori* в Нідерландах протягом наступних десятиліть.

Крім того, нідерландськими вченими були оприлюднені результати проспективного дослідження, у якому взяли участь понад 6500 вагітних. За даними дослідження, відсоток поширення *H. pylori* серед учасниць становив 24%. Найважливішим відкриттям стало те, що інфекція більш поширена у жінок, що не є корінними голландками, — з них 64% були серопозитивними. Окрім того, іммігранти першого покоління мали більший ризик бути інфікованими *H. pylori*, ніж іммігранти другого покоління. Таким чином, у цьому дослідженні виявлено, що етнічна приналежність пов'язана з ризиком бути інфікованим цією інфекцією.

Високий рівень поширення *H. pylori* був зафіксований серед жителів Португалії, де інфікування сягнуло 84,2%, з них у 61,7% випадків штами були також CagA⁺. За даними другого дослідження, проведеного в Португалії, яке базувалося на кількісному співвідношенні включених учасників, коефіцієнт захворювання на інфекцію становив 3,6 на 100 осіб на рік, що підтверджує: відсоток захворюваності на інфекцію *H. pylori* в цій країні залишається одним із найвищих в Європі.

Співставні високі рівні захворюваності зафіксовані в країнах Східної Європи. У Туреччині під час перехресного дослідження населення було протестовано понад 4600 учасників по всій країні, у результаті виявлено достовірне загальне поширення інфекції у 82,5% пацієнтів. Цікаво, що поширення було найнижчим серед осіб, які проживали в південному регіоні країни, де вирощують і вживають багато цитрусових. Оскільки вітамін С є ефективним у запобіганні багатьох інфекційних захворювань, автори висловили припущення, що він може відігравати певну роль у боротьбі з інфекцією *H. pylori*.

У країнах Північної Америки ситуація щодо поширення *H. pylori* є співставною із такою в країнах Північної Європи. Подальші висновки здійснені на основі результатів канадського дослідження, у якому інфекцію *H. pylori* визначали у 203 корінних жителів із розладами травлення, направлених на гастроскопію. Наявність інфекції *H. pylori* була підтверджена результатами гістологічного аналізу у 37,9% пацієнтів.

Результати дослідження, проведеного в Мексиці, підтвердили високу поширеність інфекції *H. pylori* в країнах Латинської Америки. Показник домінування *H. pylori* спостерігався у 343 вагітних жінок (52,2% випадків), які живуть у сільській місцевості.

Опубліковані за останній рік дані досліджень, які були проведені в країнах Азії, засвідчили високу поширеність інфекції *H. pylori*, що коливається в межах 54–76%. Лише одне дослідження, проведене у Саудівській Аравії, в якому взяли участь здорові пацієнти, показало низький рівень поширення інфекції (приблизно 28%).

У Південній Кореї у масштабному перехресному загальнонаціональному багатоцільовому дослідженні взяли участь понад 10 тис. учасників без наявності симптомів та лікування інфекції *H. pylori* в анамнезі. Показник домінування інфекції *H. pylori* становив 54,4%. Проте такий підрахунок був нижчим від тих, про які повідомлялося раніше на основі двох подібних досліджень, проведених у тій же країні у 1998 і 2005 рр., у яких рівень поширення становив 66,9 і 59,6% відповідно. Цей показник зниження був значним у всіх вікових групах та на більшості території.

У Китаї дослідження інфекції *H. pylori* проводилося на вибірці населення з територій, серед населення яких спостерігався високий рівень захворюваності на рак шлунка. ¹³C-сечовинний дихальний тест пройшли 5417 здорових пацієнтів у віці від 30 до 69 років. Рівень поширення інфекції *H. pylori* становив 63,4%. Співставні високі рівні захворюваності спостерігалися в Індії, Казахстані та Бутані. Так, в Індії у пацієнтів із симптомами диспепсії поширеність інфекції коливалася в межах від 58 до 62%. У Казахстані у пацієнтів із захворюванням із вираженими симптомами та без них рівень поширення *H. pylori* становив 76,5%. Подібна ситуація спостерігалася в Бутані, де інфекція траплялася в 73,4% випадків, незважаючи на те що в столиці — м. Тхімпху — захворюваність була нижчою, ніж у сільській місцевості, що в основному пов'язано з дотриманням санітарних умов. Інше дослідження, проведене в цій країні, показало ще вищий рівень поширення — 86%.

Оновлені результати досліджень надходять з країн Африки. Дослідження, проведені в Марокко та Ефіопії, показали рівень поширення інфекції *H. pylori* 75,5 і 65,7% відповідно. В обох дослідженнях встановлено значне підвищення поширеності захворюваності з віком. Дослідження з Нігерії встановило високі рівні: поширення становило 80% при гістологічному аналізі та ще вищий рівень — до 93,6% — при застосуванні серології.

Декілька досліджень проводилися з метою вивчення поширення *H. pylori* у дітей. У Бельгії дослідження, проведене за участі дітей та молоді, показало середній рівень поширення інфекції 11%, який коливався від 3,2% у дітей, що народилися в корінних бельгійців, до 60% у дітей, які народилися у сім'ях іноземців, які приїхали з країн із високим рівнем захворюваності *H. pylori*. Bassos та співавт. повідомляли про дуже високий рівень інфікування дітей у Португалії. Серед 13-річних підлітків із м. Порто рівень поширення *H. pylori* становив 66,2%. Більше половини учасників із негативним показником пройшли повторне тестування після середнього терміну спостереження 37 міс, у результаті якого було виявлено рівень захворюваності 4,1 на 100 осіб на рік.

Бразильські дослідники Рачесо та співавт. порівняли дані декількох діагностичних тестів та повідомили про високий рівень поширення інфекції у пацієнтів віком від 2 до 19 років — 41,1%.

У Китаї на наявність *H. pylori* було перевірено загалом 1634 дітей і підлітків із симптомами у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, які пройшли гастроскопію з біопсією шлунка. Гістологічний аналіз біопсій шлунка виявив, що рівень поширення інфекції *H. pylori* становив 32,1%.

Фактори ризику інфікування *H. pylori*

У ході декількох досліджень вивчалися ймовірні предиктори інфікування *H. pylori*. Стать і вік на підвищення ризику не впливали. Насправді ж, під час більшості досліджень не було виявлено значних розбіжностей у інфікуванні *H. pylori* в осіб чоловічої та жіночої статі як серед дорослих, так і серед дітей. Не було також встановлено кореляції між захворюваністю та віком дорослого населення. Вікова різниця поширення *H. pylori*, яку було виявлено в ході декількох досліджень, стосується ефекту когорт народження.

Із зараженням *H. pylori* пов'язані деякі соціально-економічні чинники. Зокрема, пацієнти з низьким соціально-економічним становищем мали більший ризик інфікування. Окрім того, більшість досліджень показали, що особи з низьким рівнем освіченості мали більший ризик інфікування *H. pylori* порівняно з особами, що мали вищу освіту. Такий же зв'язок щодо освіти батьків було виявлено в ході досліджень за участі дітей. Крім цього, впливали деякі фактори, пов'язані з місцем проживання. Дійсно, проживання в сільській місцевості, у густонаселених будинках та споживання питної води із забруднених джерел є факторами ризику зараження *H. pylori*.

Серед шкідливих звичок куріння і споживання алкоголю показали суперечливі результати: хоча у більшості досліджень не виявлено жодного зв'язку із зараженням *H. pylori*, деякі автори повідомляли про те, що курці і особи, що споживають алкоголь, мають більший ризик. Всупереч цьому під час одного дослідження було виявлено, що регулярне споживання алкоголю є захисним фактором від зараження *H. pylori*.

Інфікування

До цього часу не встановлено способу передачі інфекції *H. pylori*. Основним шляхом вважається передача від людини до людини, проте можливим також є інфікування через середовище, зокрема через вживання забрудненої води.

Didelot та співавт. встановили послідовність геномів 97 штамів *H. pylori*, отриманих від 52 членів двох сімей, які проживають у сільській місцевості в Південній Африці. Випадки інфікування найчастіше спостерігалися між близькими родичами, а також особами, що проживають в одному будинку.

Osaki та співавт. провели мультилокусний аналіз послідовності ДНК на основі випорожнень батьків з трьох родин, де діти показали позитивні результати на наявність інфекції *H. pylori*. Дослідження встановило інфікування всередині сім'ї у всіх вибраних родинах та передачу від матері до дитини щонайменше у двох родинах. Urita та співавт. провели дослідження передачі інфекції всередині сім'ї, перевірили 838 дітей та членів їхніх сімей у невеликому місті в Японії. Автори підтвердили передачу *H. pylori* від матері до дитини, а також повідомили про передачу від бабусі до дитини як важливий механізм поширення інфекції *H. pylori*. Дійсно, матері можуть передавати інфекцію через ротові виділення, використовуючи спільні столові прилади або куштуючи дитячу їжу. З іншого боку, бабусі доглядають за внуками, коли матері на роботі, тим самим підвищуючи ризик передачі.

Повторна поява *H. pylori* після лікування

Повторна поява *H. pylori* після успішної ерадикації трапляється дуже рідко, зазвичай це поєднання рецидиву інфекції та повторного зараження. Yap та співавт. провели системний аналіз попередніх досліджень, які стосувалися повідомлень про відсоток повторної появи інфекції. Вибіралося лише дослідження, проведені за участі дорослих, з відповідним розміром вибірки та терміном спостереження не менше 6 міс. Загалом, в аналіз включили 77 досліджень із 16 827 пацієнтами, у результаті виявлено повторне інфікування у 2,8% пацієнтів на рік, а також підтверджено, що в регіонах із низьким соціально-економічним розвитком більш високий відсоток повторного інфікування *H. pylori*.

У дослідженні, проведеному Kim та співавт. у Кореї, здійснено оцінку відсотка повторного зараження протягом набагато довшого періоду спостереження. Середній термін спостереження становив 37 міс, а повторне інфікування *H. pylori* з'явилося в 3,5% учасників на рік. Saighar та співавт. проаналізували випадки повторного зараження *H. pylori* серед корінного населення на північно-західній території Канади. Прогнозований рівень повторного зараження становить 4,7% протягом періоду спостереження. Проте дослідження проведене в Марокко, показало набагато нижчий відсоток повторного зараження. Рівень повторного інфікування становив лише 0,42% у перші 6 міс і 0,45% після 1 року.

У країнах Латинської Америки спостерігався вищий відсоток повторного інфікування *H. pylori*. Масштабне дослідження за участі 7 країн, в ході якого велося спостереження за 1000 пацієнтами протягом 1 року після успішної ерадикації, що було підтверджено негативним результатом ¹³C-сечовинного дихального тесту, виявило повторне інфікування *H. pylori* в 11,5% випадків.

Висновок

За результатами останніх досліджень, рівень поширення інфекції *H. pylori* залишається високим у більшості країн світу. Інфекція *H. pylori* є менш поширеною серед населення Північної Європи і Північної Америки; проте зараженими залишаються майже третина дорослого населення. У цих країнах *H. pylori* широко розповсюджена серед іммігрантів з країн із високим рівнем інфікування. Крім того, низький рівень поширення інфекції серед молодшого покоління свідчить про подальше зниження випадків інфікування населення *H. pylori* протягом наступних десятиліть.

Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2014; Vol. 19, Suppl. 1, p.1-5.

Скорочений переклад з англ.:

С.М. Ткач, д.м.н., професор, **А.Р. Левченко**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ



І.А. Коруля, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, С.Б. Власюк, к.м.н., Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ

Лікувальна тактика при різних типах хронічного гастриту

Хронічний гастрит (ХГ) належить до найбільш поширених захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Від 50 до 80% дорослого населення страждають на цю недугу, з віком частота ХГ збільшується. З огляду на високу поширеність зазначеного захворювання актуальним залишається питання лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз «хронічний гастрит».

На сьогодні більшість гастроентерологів у всьому світі користуються Х'юстонським переглядом Сіднейської класифікації ХГ (1994). Згідно з цією класифікацією виділяють такі варіанти ХГ:

- неатрофічний гастрит (синоніми: асоційований з *Helicobacter pylori* (Нр), поверхневий, дифузний антральний, інтерстиціальний, гіперсекреторний, типу В);
- атрофічний гастрит, який може бути:
 - аутоімунним (синоніми: типу А, дифузний тіла шлунка, асоційований з перніціозною анемією);
 - мультифокальним (асоційований з Нр).

До особливих форм ХГ належать хімічний (синоніми: реактивний рефлюкс-гастрит, типу С), лімфоцитарний (синоніми: варіоформний, асоційований з целіакією), неінфекційний грануломатозний, еозинофільний (синоніми: алергічний) та інші інфекційні форми ХГ, які викликані різними мікроорганізмами, за винятком Нр.

У 2008 р. запропоновано систему визначення ступеня ХГ (вираженості сумарної запальної інфільтрації слизової оболонки шлунка нейтрофілами та мононуклеарними клітинами) і стадії захворювання (вираженості атрофічних змін слизової оболонки), що отримала назву OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), використання якої дозволяє краще відобразити динаміку запальних та атрофічних змін. Прикладне значення цієї системи дуже велике, оскільки вона надає лікарю інструмент для оцінки ефективності лікування та прогнозу перебігу захворювання. При цьому ступінь запальних змін відображає ризик розвитку атрофії. Ризик розвитку раку шлунка визначається стадією, ступенем вираження та поширеністю атрофії.

Найбільше клінічне значення мають дві форми ХГ: хронічний гастрит, викликаний інфекцією Нр, який реєструють у 85-95% усіх випадків ХГ (за наявності цієї форми ХГ структурні зміни слизової оболонки шлунка розвиваються у всіх інфікованих осіб), і хронічний атрофічний гастрит, який може бути мультифокальним та аутоімунним (приблизно 5% усіх випадків ХГ).

Розвиток аутоімунного ХГ пов'язаний з утворенням антитіл до парієтальних клітин шлунка та внутрішнього фактора Касла. Характерною ознакою хронічного аутоімунного гастриту є первинний розвиток атрофічних змін (запалення в поєднанні з витонченням слизової оболонки, втратаю залоз, метаболізму епітелію) слизової оболонки фундального відділу шлунка.

Виникнення рефлюкс-гастриту найчастіше пов'язують із тривалим прийомом препаратів, які подразнюють слизову оболонку шлунка (насамперед

нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП), ацетилсаліцилової кислоти та наявністю дуоденогастральних рефлюксів (ДГР).

Порушення моторики виявляють у 18-50% пацієнтів з ендоскопічними ознаками ХГ. Клінічно порушення рухової активності шлунка та дванадцятипалої кишки можуть проявлятися диспепсичними симптомами, а саме: відчуттям переповнення, важкості в епігастральній ділянці після їди, швидкого (раннього) насичення, відрижкою, гірким присмаком у роті, нудотою, іноді – блюванням.

Основною метою лікування пацієнта з ХГ є попередження розвитку передракових змін слизової оболонки шлунка – кишкової метаболізії та дисплазії, ліквідація хронічного запалення слизової оболонки і/або симптомів диспепсії, що потребує виваженого вибору терапевтичної тактики та лікарських засобів.

У разі виявлення у пацієнта Нр-інфекції необхідно призначити ерадикаційну терапію з використанням однієї зі схем, рекомендованих Маастрихтським консенсусом IV (2010). При неатрофічному гастриті (тип В) обов'язкова ерадикація показана пацієнтам, які мають спадкову схильність до раку шлунка і потребують прийому НПЗП. Однак з огляду на наявність даних щодо попередження розвитку раку шлунка тільки в групах низького ризику (за системою OLGA) шляхом проведення ерадикації Нр бажано здійснити останню на більш ранніх стадіях до розвитку атрофії та кишкової метаболізії (тобто на стадії неатрофічного гастриту), від чого залежатиме прогноз захворювання. При атрофічному ХГ проведення антихелікобактерної терапії є обов'язковим.

За наявності симптомів, пов'язаних із порушенням моторики, пацієнти потребують призначення гастропрокінетичних засобів, які підсилюють моторику й вивільнення шлунка, а також послаблюють гіперчутливість та зменшують порушення пристосовуваності шлунка. Прокінетики – гетерогенний клас сполук з різними механізмами дії, наприклад із здатністю впливати на мотилінові рецептори, серотонінові рецептори 5-НТ, допамінові рецептори D₂ і/або інгібітори ацетилхолінестерази.

На сьогодні найбільш вивченим, ефективним та доступним для широкого застосування лікарським засобом з групи прокінетиків є домперидон (оригінальний препарат Мотиліум[®], заявник – ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна») – антагоніст допамінових рецепторів з периферичною дією, який у мінімальній концентрації проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Клінічні дослідження лікарського засобу Мотиліум[®] показали, що використання домперидону підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, покращує антродуоденальну моторику та прискорює вивільнення шлунка.

Домперидон доступний для медичного застосування у 58 країнах світу, у тому числі у США. Ефективність препарату для корекції моторно-евакуаторних порушень підтверджено результатами численних клінічних досліджень.



Рис. 1. Лікування хронічного неатрофічного гастриту



Рис. 2. Лікування хронічного атрофічного гастриту



Рис. 3. Лікування хімічного гастриту

У переважної більшості пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом реєструють підвищення кислотопродукуючої функції шлунка, що потребує призначення антисекреторних препаратів (інгібіторів протонної помпи, H_2 -блокаторів). При застосуванні H_2 -блокаторів слід пам'ятати про наявність у препаратів цієї групи синдрому «рикошету» у разі різкої відміни, тому відмінити ці препарати слід поступово (рис. 1).

Одночасне використання кількох лікарських засобів потребує врахування міжлікарської взаємодії препаратів. Протипоказано одночасно застосовувати домперидон та кетоконазол, еритроміцин або інші сильнодіючі інгібітори CYP3A4; лікарські засоби, які подовжують інтервал QT, такі як флуконазол, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, телітроміцин.

Антацидні й антисекреторні препарати при сумісному використанні з домперидоном зменшують біодоступність останнього, тому ці лікарські засоби не слід приймати одночасно (максимально розвести часи прийому).

Якщо пацієнту призначається схема антихелікобактерної терапії, до складу якої входять макролідні антибіотики, категорично протипоказано застосовувати одночасно домперидон у зв'язку з можливістю пролонгації інтервалу QTc. У такому випадку спочатку доцільніше здійснити ерадикацію *H. pylori*, а потім призначити прокінетики. Ще одним обґрунтуванням такої послідовності призначення лікування може бути той факт, що далеко не у всіх пацієнтів навіть у разі успішної ерадикації вдається усунути або зменшити диспепсичні симптоми.

За наявності хронічного атрофічного гастриту найчастіше реєструють гіпоацидні стани, при яких пацієнтам призначають препарати замісної терапії (зокрема препарати, які містять екстракт подорожника), можливим є застосування засобів із гастропротекторним ефектом (мізопростолу, сукральфату, препаратів вісмуту), ферментних препаратів. У разі виявлення B12-дефіцитної анемії необхідно проводити своєчасне лікування цього стану (рис. 2).

При рефлюкс-гастриті використовують прокінетики, цитопротектори, іноді – антациди, що не всмоктуються. При ДГР поряд з прокінетиками призначають препарати урсодезоксихолевої кислоти, ефект яких пояснюється витісненням з ентерогепатичної циркуляції більш токсичних первинних і вторинних жовчних кислот (рис. 3).

Отже, лікування пацієнтів із ХГ має бути спрямоване на досягнення основної мети – попередження розвитку передракових змін (кишкової метаплазії та дисплазії). Важливим завданням є ліквідація хронічного запалення й можливих диспепсичних проявів. При призначенні лікування необхідно дотримуватися раціонального підходу до вибору препаратів та враховувати можливу взаємодію лікарських засобів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Препарат МОТИЛІУМ®. Діюча речовина – домперидон. Склад: 1 таблетка містить домперидону 10 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Побічні ефекти: алергічні реакції, сухість у роті, безсоння, свербіж, висипання, підвищення рівня пролактину, гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, зміну апетиту, набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT, серйозні шлуночкові аритмії, раптова серцева смерть, галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, аменорея, набряк молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл, затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання, біль у ногах, астенія, кон'юнктивіт, стоматит. Р.П. МОЗ України № UA/10190/01/01 від 08.11.2010 до 08.11.2015. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ. Відпускається без рецепта. Додаткова інформація надається за вимогою. Представництво «Cilag GmbH International» в Україні: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1В. Тел. +38 (044) 498-0-888.

PHUA/INC/1114/0001



ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,
e-mail: podpiska@health-ua.com

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



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



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

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02ВС02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. **Редко и очень редко:** тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

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

Регистрационные свидетельства: Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 17.04.2008 до 17.04.2013, 40 мг № UA/7955/01/02 от 17.04.2008 до 17.04.2013;

Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 19.10.2012 до 19.10.2017

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

2. Инструкция по применению препарата.

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

За подробной информацией обращайтесь:

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



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

Рациональный выбор ингибитора протонной помпы в практике гастроэнтеролога

По материалам V съезда Украинской гастроэнтерологической ассоциации (18-19 сентября, г. Киев)

В первый день работы съезда ведущие украинские ученые представили доклады, посвященные выбору антисекреторной терапии при распространенных заболеваниях – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хеликобактер-ассоциированном атрофическом гастрите, а также у пациентов с коморбидной патологией.



Директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов остановился на современных критериях выбора терапии ГЭРБ.

Существующие подходы к лечению пациентов с ГЭРБ по возрастанию эффективности лектор ранжировал следующим образом: изменение образа жизни и диеты → антациды → прокинетики → блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов → ингибиторы протонной помпы (ИПП). Возможности каждой медикаментозной опции были рассмотрены более детально.

Антациды и альгинаты обычно используются для купирования симптомов «по требованию», их эффект развивается быстро, но действие непродолжительно. Злоупотребление антацидами может привести к диарее или запору, а у пациентов с почечной недостаточностью — к накоплению в организме магния и алюминия. Поэтому в последних консенсусах по лечению ГЭРБ антациды и альгинаты не включены в терапию 1-й и 2-й линии.

Блокаторы гистаминовых рецепторов исчерпали свой потенциал в лечении ГЭРБ. Есть сообщения о том, что их добавление на ночь к приему ИПП дополнительно блокирует ночную секрецию кислоты, однако доказательства преимуществ по сравнению с монотерапией ИПП спорные.

Прокинетики влияют на тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то есть на один из патогенетических аспектов ГЭРБ. Однако консенсус Американской коллегии гастроэнтерологов (AGA, 2013) говорит о том, что терапия прокинетиками или баклофеном обоснована только у определенной части больных после дополнительного обследования, при подтверждении несостоятельности НПС и спонтанной релаксации кардиального отдела. Только в этом случае лечение прокинетиком или спазмолитиком будет эффективным.

Первой линией терапии ГЭРБ остается контроль желудочной секреции путем назначения ИПП. Стандартный 8-недельный курс ИПП является терапией выбора при эрозивном эзофагите. Для максимального контроля кислотности ИПП следует принимать за 30-60 мин до еды. У пациентов с частичным ответом следует рассмотреть возможность удвоения дозы или коррекции времени приема.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает широкий выбор ИПП. У каждого препарата есть отличительные свойства, что позволяет подбирать терапию индивидуально. Однако самым назначаемым ИПП в мире для лечения ГЭРБ является эзомепразол.

В рекомендациях AGA (2013) отмечено, что эзомепразол показал увеличение вероятности устранения симптомов ГЭРБ в течение 4 нед на 8% по сравнению с другими ИПП. Такие различия обусловлены преимуществами метаболизма при первом прохождении через печень и более высокой биодоступностью левовращающего изомера эзомепразола, которым является эзомепразол (Andersson T. et al., 2001).

Доза эзомепразола 40 мг обеспечивает поддержание внутрижелудочного $pH > 4$ в течение 17 ч, а на протяжении суток — медиану $pH 4,9$. Такой кислотосупрессивный эффект обуславливает полное купирование изжоги на 5-й день и заживление эрозивного эзофагита у 94,1% больных в течение 8 нед лечения (Kahrilas P.J. et al., 2000; Richter J.E. et al., 2001). В поддерживающей дозе 20 мг/сут в течение 6 мес эзомепразол предупреждал рецидивы рефлюкс-эзофагита у 93,2% пациентов (Johnson D.A. et al., 2001). В ряде исследований показана высокая эффективность эзомепразола у больных, которые плохо отвечали на предыдущую терапию ГЭРБ (Jones R. et al., 2008).

Кроме того, высокая эффективность эзомепразола доказана при других кислотозависимых заболеваниях: в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* (Hsu P.I. et al., 2005; Goldstein J.L. et al., 2005), у пациентов с НПВП-ассоциированными язвами желудка.

В Маастрихтском консенсусе IV (2012), который регламентирует современные подходы к ведению больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, указано, что применение в схемах антихеликобактерной терапии эзомепразола в дозе 40 мг повышает эффективность эрадикации на 8-12%.

В Украине компанией KRKA представлен препарат Эманера, биоэквивалентный оригинальному эзомепразолу, но производимый по собственной уникальной технологии KRKA (собственный синтез субстанции эзомепразола). Лекарственная форма препарата Эманера — таблетки с кислотоустойчивой оболочкой в капсулах — обеспечивают защиту действующего вещества от желудочного сока, высвобождение и всасывание препарата в тонкой кишке для повышения биодоступности и длительности действия. К преимуществам следует добавить также удобство приема: капсулу можно открыть, таблетки развести в воде и принять отдельно.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова Ирина Гордеевна Палий на клиническом примере обосновала возможность индивидуального подбора кислотоингибирующей терапии у пациентов с патологией ЖКТ.

Несмотря на многолетнюю историю изучения хронического гастрита (ХГ), при курации больных у врачей возникает множество вопросов, которые связаны с полиэтиологичностью заболевания, а также с разнообразием симптомов и разной степенью их выраженности. В странах постсоветского пространства и современной России ХГ принято считать клинко-морфологическим диагнозом, в то время как в западном мире доминирующей стало представление о ХГ только как о патоморфологическом диагнозе, который не имеет смысла без гистологической верификации. Сиднейская классификация ХГ (1990) и ее Хьюстонская модификация (1994) выделяют неатрофический поверхностный гастрит (хеликобактерный по этиологии), атрофический гастрит (как правило, также хеликобактерный) и особые формы ХГ (химический, лучевой и др.). Классификационная система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), предложенная в 2005 г., дополнительно оценивает степень и стадию ХГ, а также его динамику и прогноз — от обратимого воспаления до выраженной атрофии, ассоциированной с повышенным риском рака желудка. Тем не менее перечисленные классификации не учитывают важные клинические характеристики ХГ — фазу заболевания (ремиссия, обострение), наличие осложнений и состояние кислотопродуцирующей функции желудка.

В большинстве случаев встречается гастрит с повышением продукции соляной кислоты — гиперацидный. Исходя из этого ИПП в схемах лечения ХГ на сегодняшний день не имеют альтернативы. Совсем по-другому выглядит ситуация с анацидным гастритом, для которого характерна сниженная кислотность желудочного сока — $pH 5-6$, иногда даже $6,5-7$. Подходы к коррекции гипо- и анацидных состояний остаются практически теми же, что и десятилетия назад. Это замещение соляной кислоты ее препаратами и назначение лекарственных средств и ферментных препаратов для стимулирования процессов пищеварения. Интересным клиническим случаем лектор проиллюстрировала ошибки, которые могут допускать врачи в лечении ХГ при недооценке кислотного фактора.

Клинический случай. Пациентка Р. 1952 г. р. обратилась к терапевту по месту жительства с жалобами на изжогу, выраженную отрыжку после еды, периодические боли в эпигастриальной области режущего характера. Симптомы тревожили в течение последних 6 мес. Четырехмесячное самолечение антацидами и ранитидином приносило незначительное временное облегчение. После выполнения ФЭГДС было сделано заключение: аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), полипы желудка, эритематозная дуоденопатия.

Комментарий. Эритематозная дуоденопатия — эндоскопический симптом, видимые при ФЭГДС участки гиперемии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Эритематозная дуоденопатия может быть проявлением целого ряда заболеваний — дуоденита, язвенной болезни, желчно-го дуодено-гастрального рефлюкса при функциональных расстройствах желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни, холецистите, а также острого панкреатита.

В настоящее время не существует единого представления об этиологии аксиальных грыж ПОД. Неясно, что является первопричиной этой патологии: ГЭРБ, которая обуславливает грыжи, или грыжи, вызывающие клинику рефлюксной болезни.

Больной была проведена интрагастральная экспресс pH -метрия. Заключение: натошак базальная анацидность ($pH 7,2-7,6$); через 1,5 ч после еды — выраженная тотальная гипоацидность ($pH 5,8-6,2$). Исследование на инфицированность *H. pylori* не проводилось.

Пациентке были назначены коллоидный субцитрат висмута по 120 мг 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 20 дней и ферментная терапия таблетированным панкреатином в дозе 10 тыс. ЕД липазы 1 раз в день во время обеда в течение 10 дней. На фоне лечения больная ощутила кратковременное улучшение, но после 20 дней изжога и боль в эпигастрии возобновились. В связи с этим пациентка обратилась к семейному врачу, который назначил настойку чистотела, омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 2 дней, затем по 20 мг 1 раз в день на протяжении 7 дней, метронидазол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней, кларитромицин по 1 таблетке 3 раза в день 7 дней, панкреатин в дозе 10 тыс. ЕД липазы 3 раза в день 5 дней. После курса лечения изжога и боль продолжали беспокоить больную, и она обратилась на кафедру внутренней и семейной медицины ВНМУ им. Н.И. Пирогова.

При сборе анамнезаотягощающие факторы не выявлены, при объективном обследовании обращали на себя внимание ожирение, болезненность при пальпации и напряжение мышц живота под мечевидным отростком.

На УЗИ органов брюшной полости выявлены жировой гепатоз, застой желчи в желчном пузыре.

Учитывая жалобы пациентки на изжогу, отрыжку и боли в эпигастриальной области, ей был выполнен трехчасовой многоканальный эзофагогастральный pH -мониторинг со стандартизованным завтраком. По результатам исследования диагностированы патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (11 кислых рефлюксов при норме до 7), патологическая ацидификация пищевода, умеренная субтотальная интрагастральная гиперацидность. То есть, результаты pH -мониторинга оказались прямо противоположными результатам предшествующего экспресс-измерения pH в желудке.

На основании результатов обследования больной был установлен диагноз «ГЭРБ, эндоскопически негативная».

Назначено лечение: пантопрозол (Нольпаза) 40 мг 1 раз в день за 40 мин до завтрака.

Комментарий. Из ИПП для данной пациентки был выбран именно пантопрозол в связи с особенностями метаболизма лекарств у больных с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Пантопрозол в отличие от других ИПП характеризуется самым незначительным ингибированием ферментов системы цитохрома P450 печени, поэтому практически не взаимодействует с прочими широко назначаемыми в терапевтической практике лекарственными средствами.

При выборе препарата пантопрозола предпочтение было отдано Нольпазе (KRKA) в связи с особенностями технологии производства. Группа исследований KRKA получила серебряную награду торгово-промышленной палаты Dolenjska и Bela Krajina (Словения) за процедуру синтеза вещества, которое используется для получения активного пантопрозола. Инновационная процедура синтеза KRKA находится в процессе получения патента в Европейском бюро патентной защиты. Фармацевтическая композиция, которая содержит гранулированный пантопрозол, защищена патентом Украины на изобретение № 86541 от 27.04.2009 г. Нольпаза имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному пантопрозолу.

На фоне приема пантопрозола (Нольпаза) пациентка ощутила улучшение состояния, перестали тревожить изжога, эпигастриальная боль и отрыжка после еды. Клинически значимое подавление кислотности желудочного сока было подтверждено результатами повторного pH -мониторинга.

Таким образом, современные методы оценки кислотообразующей функции желудка и ее нарушений существенно расширяют возможности индивидуального подбора оптимальной медикаментозной терапии заболеваний верхних отделов ЖКТ. Мониторинг pH в пищеводе и желудке позволяет выявить гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, избежать случаев ложной диагностики и неэффективного лечения.

Продолжение на стр. 32.

Рациональный выбор ингибитора протонной помпы в практике гастроэнтеролога

По материалам V съезда Украинской гастроэнтерологической ассоциации (18-19 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 31.



В рамках секции «Заболевания поджелудочной железы» президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц обосновала выбор антисекреторной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), ожирением и коморбидной ГЭРБ.

Коморбидность ожирения, ГЭРБ и ХП встречаются достаточно часто, что обусловлено наличием общих звеньев патогенеза. Антисекреторная терапия при сочетанной патологии является не только главным условием заживления эрозивного эзофагита, но и частью комплексного лечения обострений панкреатита.

Обострение панкреатита сопровождается феноменом «уклонения» панкреатических ферментов в кровь. При аутолизе функционирующих ацинусов железы ферменты из ацинарных клеток попадают в кровотоки, наблюдается гиперферментемия и ферментурия. Такая ситуация требует временного подавления внешнесекреторной функции поджелудочной железы, создания функционального покоя органа для обеспечения оптимальных условий репарации повреждений. Исходя из современных представлений о механизмах регуляции панкреатической секреции важным условием обеспечения функционального покоя поджелудочной железы являются подавление желудочной секреции соляной кислоты и предупреждение закисления дуоденального содержимого путем назначения ИПП.

Ссылаясь на работы М. Lerch (2013) и С.М. Ткача (2009), Н.Б. Губергриц перечислила другие ситуации, когда целесообразно назначение ИПП у пациентов с ХП:

- при наличии сопутствующих кислотозависимых заболеваний (пептической язвы, ГЭРБ);
- для снижения риска развития НПВП-гастропатии при длительном приеме анальгетиков с целью купирования панкреатической боли;
- при недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии (итальянский и испанский консенсусы по диагностике и лечению ХП, австралийские рекомендации по лечению внешнесекреторной недостаточности ПЖ предусматривают назначение ИПП в двойных дозах при отсутствии контроля стеатореи на фоне приема панкреатических ферментов);
- для предупреждения инактивации в желудке и усиления действия ферментных препаратов (особенно безоболочечных), которые применяются в высоких дозах для купирования панкреатического болевого синдрома.

Среди ИПП докладчик отметила пантопразол (препарат Нольпаза) и перечислила его преимущества у пациентов с ХП и коморбидной ГЭРБ:

- биоэквивалентность оригинальному пантопразолу;
- pH-селективность (действует только на протонные помпы париетальных клеток желудка эпителия);
- минимальная вероятность побочных эффектов;
- стабильная биодоступность;
- быстрое начало и длительность действия;
- уменьшение риска рецидивов ГЭРБ;
- наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм, различных дозировок, что позволяет проводить ступенчатую терапию;
- оптимальное соотношение «стоимость/эффективность».

Н.Б. Губергриц представила результаты выполненного под ее руководством клинического исследования, в котором изучалась эффективность пантопразола (препарат Нольпаза) в сравнении с эквивалентными дозами омепразола у больных с обострением ХП и коморбидностью. Всего было обследовано 362 пациента с ХП давностью от 3 до 22 лет на фоне ожирения, из них у 154 (42,5%) также была диагностирована ГЭРБ. 80 больных с коморбидной патологией получали препарат Нольпаза сначала в виде внутривенных инфузий в дозе 40 мг 2 раза в сутки курсом 5-7 дней, затем перорально по 20-40 мг 2 раза в сутки еще 10-12 дней. Во второй группе (74 пациентов) применяли омепразол по аналогичной схеме.

В группе с использованием препарата Нольпаза у большей части больных отмечалось значительное уменьшение или полное исчезновение абдоминального болевого синдрома (55 и 33,8% соответственно) по сравнению с группой омепразола (47,3 и 18,9% соответственно) (рис. 1).

На фоне лечения отмечалось улучшение эндоскопической картины пищевода (в результате лечения препаратом Нольпаза заживления язв и эрозий достигнуто в 86,2%, а в группе сравнения – в 66,7%), функционального состояния поджелудочной железы (нормализация результатов фекального эластазного теста достигнута при лечении препаратом Нольпаза в 1,39 раза чаще, чем в группе сравнения) и качества жизни больных, а также уменьшение сонографических изменений поджелудочной железы. После терапии

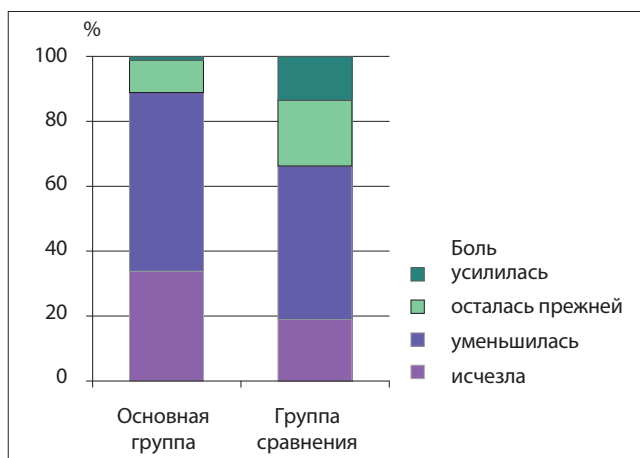


Рис. 2. Динамика выраженности абдоминальной боли у обследованных больных под влиянием двух вариантов лечения

у больных основной группы реже, чем в группе сравнения, встречались увеличение ПЖ, снижение экзогенности, неоднородность структуры, неровность контуров органа. Это свидетельствует об уменьшении отека, инфильтрации ПЖ и соответствует уменьшению «уклонения» ферментов в кровь и частоты верхнего обтурационного типа секреции ПЖ под влиянием основного варианта терапии.

По результатам исследования сделаны выводы:

- Нольпаза – эффективный препарат для создания функционального покоя ПЖ, уменьшения феномена уклонения панкреатических ферментов в кровь и купирования болевого синдрома при обострениях ХП у пациентов с коморбидной ГЭРБ и ожирением;
 - Нольпаза эффективна в отношении заживления эрозий и язв пищевода при пептическом эзофагите у больных с сочетанными заболеваниями;
 - включение в терапевтический комплекс препарата Нольпаза способствует улучшению качества жизни больных.
- Лектор также обратила внимание слушателей на пантопразол (Нольпазу) как оптимальный ИПП для назначения пациентам с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью. Больные с ожирением часто страдают неалкогольной жировой болезнью печени, при которой нарушается работа ферментных систем, ответственных за метаболизацию лекарств. Пантопразол является исключением среди ИПП, его метаболизм не требует участия ферментов системы печеночного цитохрома P450. Поэтому пантопразол демонстрирует постоянную биодоступность и незначительное влияние на метаболизм других лекарственных средств. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии уменьшения эффекта других препаратов.



Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Приднепровского научного центра НАН Украины и МОН Украины (г. Днепродзержинск) Максим Юрьевич Зак представил концепцию мониторинга пациентов с атрофическим гастритом.

С момента внедрения в практику классификации ХГ по системе OLGA клиницисты и патологи получили четкие патоморфологические критерии выраженности и стадийности атрофического гастрита. Вместе с тем существуют и объективные проблемы биопсийной диагностики. Поверхность всей слизистой оболочки желудка составляет 80 тыс. мм², а площадь одного биоптата – 2-3 мм². Поскольку атрофические изменения носят очаговый характер, даже несколько биоптатов не могут гарантировать обнаружение изменений. Кроме того, при контрольной ФЭГДС технически невозможно взять биоптат из одного и того же участка слизистой оболочки, чем затрудняется сопоставление результатов в динамике наблюдения. Поэтому в настоящее время активно развивается направление серологической диагностики атрофии, которая успешно дополняет патоморфологическое исследование и повышает эффективность диагностики предраковых состояний желудка.

В качестве маркеров атрофии в крови определяются пепсиноген I, который вырабатывается главными клетками тела желудка, и гастрин-17, продуцируемый клетками слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Лектором были представлены результаты собственного исследования, в котором осуществлялся статистический корреляционный анализ для определения интервалов значений пепсиногена I и гастрин-17 в зависимости от стадии атрофии в антральном отделе и теле желудка. На основании результатов анализа разработаны критерии прогнозирования риска развития дистального рака желудка (рис. 2).

Доказано, что аденокарцинома желудка формируется в условиях резкого повышения клеточной пролиферации на фоне сниженной активности апоптоза. Исследование

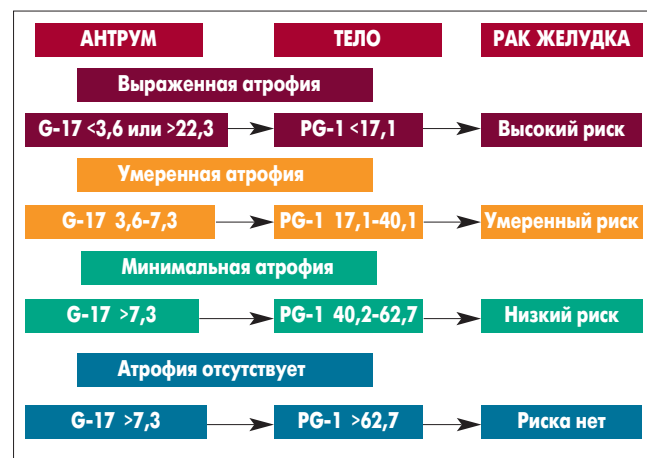


Рис. 2. Критерии прогнозирования риска развития дистального рака желудка по серологическим маркерам

показателей клеточного обновления в очагах метаплазии/дисплазии позволяет прогнозировать риск развития неоплазии и оценивать эффективность терапии. Для этого вычисляются индексы пролиферации (ИП) и апоптоза (ИА), а также коэффициент соотношения ИП/ИА.

На основании результатов биопсии и серологической диагностики предложен алгоритм наблюдения пациентов с атрофическим гастритом. При атрофии I-II ст. по системе OLGA без метаплазии и/или при умеренном риске по серологическим маркерам показано 1 раз в год проводить контрольные эндоскопии с биопсией и морфологическим исследованием.

При III-IV ст. атрофии без метаплазии и/или высоким риске по серологическим маркерам следует 1 раз в год проводить эндоскопии с биопсией определять уровни гастрин-17 и пепсиногена I (как дополнительные маркеры эффективности лечения).

При III-IV ст. атрофии с выраженной метаплазией или дисплазией желудочного эпителия контроль следует проводить каждые 6 мес, кроме эндоскопии и биопсии определять коэффициент соотношения ИП/ИА. При отсутствии положительной динамики со стороны морфологических и иммуногистохимических показателей на фоне адекватной терапии следует рекомендовать консультацию хирурга-онколога.

Эрадикация хеликобактерной инфекции остается главным направлением терапии пациентов с атрофическим гастритом. А базисным препаратом в схемах эрадикационной терапии является ИПП. Существует ложное убеждение, что при атрофии слизистой оболочки желудка нет необходимости в антисекреторной терапии, поскольку секреция и так снижена. Но на самом деле это не соответствует действительности. ИПП являются необходимым компонентом антихеликобактерной терапии у пациентов с атрофическим гастритом по ряду причин:

- они действуют синергично с кларитромицином на уровне изоферментов цитохрома P450;
- значительно повышают стабильность антибиотиков в желудке;
- уменьшают вязкость желудочной слизи;
- ингибируют бактериальный фермент уреазу *H. pylori* (in vitro);
- подавляют размножение *H. pylori* (in vitro).

Для эффективной эрадикации гастральная рН>5 должна поддерживаться более 75% времени суток (Sachs G. et al., 2000). Мониторинг кислотности у 128 пациентов с I-II ст. атрофии показал, что рН>4 сохраняется в течение 9,1±1,2% суток, а у 112 больных с более выраженной атрофией (III-IV ст.) – 17,3±1,6% времени. То есть, снижение кислотности необходимо даже у пациентов с выраженной атрофией.

Известно, что эффективность разных ИПП в схемах антихеликобактерной терапии неодинакова. И.В. Маев и соавт. (2007) при сравнении эффективности стандартной 7-дневной схемы эрадикации на основе пантопразола или омепразола в комбинации с кларитромицином и амоксициллином установили, что схема с пантопразолом обеспечивала эрадикацию у 82,9% больных, а с омепразолом – у 67,1%.

В исследовании, которое проводили М.Ю. Зак и соавт., схема с пантопразолом (Нольпаза), кларитромицином и амоксициллином в течение 10 дней обеспечивала эрадикацию у 94,7% пациентов по сравнению с 78,1% по результатам лечения без ИПП (субцитрат висмута + кларитромицин + амоксициллин).

Лектором также было отмечено, что Нольпаза была выбрана как препарат с доказанной биоэквивалентностью оригинальному пантопразолу, в том числе проводилось исследование биоэквивалентности при приеме препарата после еды (с учетом возможных нарушений комплаенса).

Таким образом, результаты клинических исследований обосновывают целесообразность кислотоингибирующей терапии пантопразолом в схемах эрадикации *H. pylori* у пациентов с атрофическим гастритом.

Подготовил Дмитрий Молчанов



• Дайджест зарубежных научных публикаций

Функциональная патология в гастроэнтерологии: что нового?



Абдоминальная боль при синдроме раздраженной кишки: какие средства работают?

В обзоре известных европейских экспертов в области функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (T. Vanuytsel, J.F. Tack и G.E. Boeckxstaens), опубликованном в августовском номере журнала *Gastroenterology*, рассмотрены существующие и перспективные средства купирования абдоминальной боли при синдроме раздраженной кишки (СРК), который является относительно благоприятным, но весьма распространенным и дезадаптирующим расстройством. Проанализирована доказательная база немедикаментозных и медикаментозных подходов, действующих как на уровне центрального восприятия боли, так и непосредственно на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Тренинги и школы для пациентов, основанные на когнитивно-поведенческой психотерапии, а также гипнотерапия продемонстрировали хорошие результаты у больных с СРК, однако их доступность ограничена, а регулярное участие в тренингах требует высокой мотивации пациентов и затрат времени.

Терапией первой линии по-прежнему являются спазмолитики, эффективность которых в купировании спастической боли при СРК доказана по результатам нескольких метаанализов, включая обзоры Кокрановского сотрудничества (Ruerpelt L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al., 2011).

При неэффективности терапии первой линии могут быть назначены трициклические антидепрессанты (ТЦА) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. И те, и другие сопоставимо эффективны в купировании симптомов СРК, но влияние на боль доказано в метаанализах только у ТЦА.

Диета с исключением ферментируемых углеводов и полиолов (FODMAP) эффективна у отдельных групп пациентов в отношении абдоминальной боли, вздутия и нормализации стула. Доказательства эффективности пищевых волокон противоречивы, из всех видов волокон положительные эффекты при СРК демонстрируют препараты семян подорожника. Эффективность пробиотиков трудно оценить, поскольку в разных исследованиях назначались разные штаммы бактерий и в разных количествах.

В качестве терапии второй линии у пациентов с преобладанием диареи эффективны неабсорбируемый антибиотик рифаксимин и антагонисты 5-HT₃-рецепторов алосетрон и рамосетрон. Использование последнего ограничено редкими, но опасными случаями развития ишемического колита. У пациентов с преобладанием запора, резистентного к слабительным средствам, противоболевой эффект могут оказывать активатор хлоридных каналов любипростон и агонист гуанилатциклазы 2С линаклотид.

J. Gastroenterol. 2014 Aug 49 (8): 1193-205. Epub 2014 May 21.



Вздутие как функциональное расстройство

Обзор, опубликованный итальянскими авторами (P. Iovino, C. Bucci, F. Tremolaterra et al.), посвящен вздутию как одному из самых частых симптомов в гастроэнтерологии. Существует множество определений данного состояния, но сегодня принято считать его субъективным ощущением повышенного внутрибрюшного давления, которое может сопровождаться болью и флатуленцией (повышенным отхождением газов). Вздутие, как правило, ассоциируется с функциональными расстройствами ЖКТ, такими как СРК. Для пациентов, которые не отвечают диагностическим критериям определенного функционального расстройства и у которых не обнаружены органические причины симптомов, в Римских критериях III существует отдельная рубрика «функциональное вздутие».

Клиническое значение вздутия трудно оценить из-за отсутствия измеримых показателей выраженности этого симптома. До сих пор не ясно, насколько индивидуальное субъективное ощущение вздутия живота коррелирует с повышением внутрибрюшного давления и чем это давление можно измерить. Несмотря на высокую частоту жалоб на вздутие в клинической практике, патофизиологические механизмы данного явления специально не изучались. Теории, объясняющие вздутие, сводятся к повышенному газообразованию в кишечнике, нарушениям моторики и повышенной чувствительности

рецепторов полых органов к растяжению стенок и внутрипросветному давлению. Соответственно, подходы к коррекции вздутия носят эмпирический характер, а доказательная база тех или иных средств экстраполируется из исследований, посвященных СРК.

Целью терапии является ограничение газообразования, снятие спазма или ускорение транзита по толстой кишке. В первую очередь предлагается коррекция диеты, но многие пациенты до обращения к врачу уже испробовали разные ограничения в рационе. Из существующих ограничительных диет наиболее доказанной является FODMAP. Испанские исследователи (Harder H. et al., 2003) установили, что умеренные физические нагрузки и вертикальное положение тела создают условия для ускоренного транзита газа по кишечнику, уменьшают ощущения вздутия и растяжения. В то же время, как обнаружили авторы статьи, массаж передней брюшной стенки, в том числе электромеханическая стимуляция, не улучшают эвакуацию газов и не влияют на абдоминальный дискомфорт.

Применение кишечных антибиотиков и пробиотиков обосновано с той точки зрения, что при кишечном дисбиозе усиливается газообразование. В 2006 г. Sharara A.I. et al. в рандомизированном двойном слепом исследовании доказали эффективность 10-дневного курса рифаксимины в уменьшении вздутия и кишечного дискомфорта без серьезных побочных эффектов. Недавний метаанализ исследований эффективности пробиотиков при вздутии у пациентов с СРК или без (Hungin A.P. et al., 2013) завершился выводом о том, что не все пробиотические препараты влияют на эти конечные точки.

Еще одно популярное направление терапии – назначение прокинетики, спазмолитиков и нейтральных пеногасителей. Давно доказано, что антагонисты дофаминовых рецепторов, в частности домперидон, неэффективны в купировании симптомов абдоминального дискомфорта (Cann P.A., 1983). Ингибитор ацетилхолинэстеразы неостигмин эффективно устраняет ощущение вздутия и уменьшает внутрипросветное давление (De Maeyer J.H., 2008). Из группы 5-HT₄ антагонистов эффективность в исследованиях продемонстрировал тегасерод, особенно у пациентов с СРК и запором (Muller-Lissner S.A., 2001), однако риск сердечно-сосудистых осложнений существенно ограничивает применение этого препарата. Самым перспективным из селективных 5-HT₄ антагонистов в настоящее время считается пруклоприд. Прокинетик двойного действия итроприд (ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист дофаминовых рецепторов) продемонстрировал спорные результаты в исследованиях у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (Talley N.J., 2008; Sun J., 2011). Спазмолитики с антихолинергическим действием, такие как мебеверин, отилоний, прифиний, тримебутин, оказывают эффект при вздутии за счет снижения тонуса и сократительной активности гладкомышечного слоя стенки кишки. Клиническая эффективность спазмолитиков в отношении симптомов абдоминального дискомфорта доказана в исследованиях у пациентов с СРК и их метаанализах. Доказанной эффективностью в отношении повышенного газообразования в кишечнике и уменьшении вздутия обладают также невсасывающиеся пеногасители, например симетикон.

World J Gastroenterol. Oct 21, 2014; 20 (39): 14407–14419.
Published online Oct 21, 2014.



Результаты исследования EPISOD оставили в прошлом диагноз «дисфункция сфинктера Одди III типа»

Римские критерии III длительное время служат ориентиром для диагностики и лечения пациентов с функциональными расстройствами желчевыводящих путей. Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) III типа определяется как повторяющиеся эпизоды интенсивной боли при отсутствии повышения активности печеночных ферментов и признаков органической патологии (отсутствие расширения общего желчного протока) по данным ультразвукового или других визуализирующих исследований. Золотым стандартом диагностики ДСО считалась эндоскопическая сфинктерная манометрия. При повышенном давлении в холедохе методом выбора является эндоскопическая сфинктеротомия. Однако предыдущие исследования демонстрировали непостоянство корреляции болевых ощущений

с результатами манометрии, а также результатов манометрии с эффективностью последующей сфинктеротомии. Особенно актуальной проблема лечения ДСО представляется в аспекте постхолецистэктомического синдрома. Например, в США выполняется до 700 тыс. холецистэктомий в год, после чего более 10% пациентов продолжают испытывать интенсивную абдоминальную боль, и именно ДСО считается источником этой боли.

В мае этого года в журнале JAMA группа авторов из США (Cotton P.B. et al.) опубликовала результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EPISOD, которое, наконец, подтвердило, что эндоскопическая сфинктеротомия не уменьшает болевые ощущения у пациентов с вероятным диагнозом ДСО III типа после перенесенной холецистэктомии. В 2008-2012 гг. в исследование включили 214 прооперированных пациентов с продолжающимися эпизодами интенсивной абдоминальной боли и подозрением на ДСО III типа. Всем участникам проводили эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), сфинктерную манометрию, и независимо от результатов манометрии больных рандомизировали для выполнения сфинктеротомии (n=141) или ложного вмешательства (n=73). У части пациентов с гипертензией панкреатического протока выполняли двойную сфинктеротомия – сфинктера Одди и панкреатического сфинктера со стентированием протока в целях профилактики панкреатита.

В течение 12 мес наблюдения жалобы на абдоминальную боль достоверно уменьшились в обеих группах, причем в группе контрольного вмешательства результаты были даже лучше, чем в группе сфинктеротомии: 23 и 37% уменьшения частоты болевых эпизодов соответственно. У больных панкреатической гипертензией двойная сфинктеротомия не обеспечивала дополнительных преимуществ. Панкреатит развился у 11% пациентов после сфинктеротомии и у 15% больных из группы контроля. Также результаты исследования указывают на бесполезность манометрии, так как ее результаты не коррелируют с исходами ДСО.

Результаты исследования EPISOD широко комментируются в других изданиях. Так, J.D. Mosko и R. Chuttani (Ann Gastroenterol.) отмечают, что исследование Cotton P.B. et al. тщательно спланировано и практически не имеет недостатков дизайна. Исследователи уделили много внимания оценке психологического статуса и сопутствующих функциональных заболеваний и установили, что наличие функциональной патологии, которая часто сопутствует ДСО, не влияет на результаты лечения. В исследовании Cotton P.B. et al. использовались четкие, объективные и клинически значимые критерии эффективности лечения, в отличие от предыдущих исследований, где критерием успеха считалось отсутствие необходимости в повторной сфинктеротомии. Повторного вмешательства могли также избегать в связи с риском осложнений, поэтому у многих пациентов лечение считалось эффективным, хотя на самом деле они продолжали испытывать боль.

Исследование EPISOD должно кардинально изменить практику: следует отказаться от выполнения ЭРХПГ и сфинктеротомии у пациентов с продолжающейся болью после холецистэктомии (с подозрением на ДСО III типа) как бесполезных и потенциально рискованных вмешательств.

Кроме того, возникает вопрос, имеет ли право на жизнь сам диагноз ДСО III типа? Если пациенты без повышения активности печеночных трансаминаз и признаков расширения желчных протоков не отвечают на сфинктеротомию, можно ли и дальше считать, что их боль связана со спазмом сфинктера Одди? Тем не менее в пользу спастического происхождения боли свидетельствует тот факт, что у части больных по данным разных исследований эффективны спазмолитики и нитраты.

Двумя годами ранее в небольшом проспективном исследовании V. Vitton, S. Ezzedine et al. было показано, что результаты сфинктеротомии у пациентов с ДСО практически не отличаются от результатов медикаментозной терапии, в качестве которой применялись спазмолитики и нитраты «по требованию», для купирования атак боли. При длительном наблюдении (в среднем 30 мес) частота ответа на лечение была сопоставимой в группах консервативной терапии и после эндоскопического вмешательства: 64,2% против 62,2% соответственно. Исследователи заключили, что медикаментозное ведение таких пациентов является альтернативой сфинктеротомии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент схем эрадикации *H.pylori* первой и второй линии^{1,2}
- Качественное заживление пептических и НПВП – индуцированных язв и эрозий^{3,4}
- Лечение СРК с преобладанием диареи⁵

(1) Коллектив авторов. 2010. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое Московское соглашение). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010;5:113-118.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010;5:113-118.

(2) Malfert, P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012;61(5):646-664.

(3) Аруин Л.И. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006;3:40-49.

(4) Каратеев А.С., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Терапевтический архив 2009;81(6):62-66.

(б) Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Русский медицинский журнал 2006;8(2), приложение «Болезни органов пищеварения»:78-81.

Коротка інформація про лікарський засіб де-ПОЛ®

[illegible]

P251-UA-DEN-1-12

Helicobacter pylori і рак желудка: современные возможности скрининга и профилактики

Рак желудка является глобальной проблемой, и Украина, к сожалению, занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости. В настоящее время уже не вызывает сомнения наличие причинно-следственной связи между инфицированием *Helicobacter pylori* и раком желудка. Еще в 1994 г. Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) признало *H. pylori* канцерогеном 1-го порядка. О закономерностях хеликобактерного канцерогенеза, современных подходах к диагностике предраковых состояний и профилактике рака рассказала руководитель гастроэнтерологического центра универсальной клиники «Оберіг», доцент кафедры внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), кандидат медицинских наук Галина Анатольевна Соловьева.

Какие процессы происходят между инфицированием *H. pylori* и развитием неоплазии желудка?

— Р. Соргеа более 15 лет назад впервые описал каскад событий, при котором *H. pylori*-ассоциированный гастрит через стадии атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки приводит в конечном итоге к развитию аденокарциномы желудка. На сегодня уже известны клеточные и молекулярно-генетические механизмы этого процесса.

Японскими учеными (N. Uemura и соавт., 2001) были проанализированы данные 1246 инфицированных *H. pylori* лиц, в результате чего определен 8-летний риск развития рака желудка, который составил 36 (2,9%) случаев. Из них в 23 случаях наблюдался интестинальный рак, этиологическим фактором которого признан *H. pylori*, еще 13 случаев приходилось на диффузный рак. Ни одного случая рака желудка у неинфицированных участников в контрольной группе за период наблюдения не регистрировалось. Риск канцерогенеза был самым высоким у пациентов с выраженным атрофическим гастритом, особенно если процессом были охвачены и тело, и антральный отдел желудка.

В Маастрихтском консенсусе IV, который является основным документом, регламентирующим подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, указано, что риск рака желудка увеличивается у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела в 18 раз, а при наличии атрофии и в теле желудка (панатрофии) — в 90 раз. Кишечная метаплазия увеличивает вероятность рака желудка в 10 раз.

Эффективная профилактика рака желудка уже сегодня возможна благодаря внедрению скрининговых программ. Так, в Японии всем жителям старше 40 лет проводится эндоскопическое исследование, и в зависимости от результатов пациентам назначаются повторные визиты с периодичностью в несколько лет или проводятся эндоскопические вмешательства при обнаружении предраковых состояний и изменений.

Как правильно диагностировать предраковую патологию желудка?

— Наиболее эффективным в диагностике предопухолевой патологии является высококачественное эндоскопическое исследование. Современные технологии гастроскопии, такие как хромокопия, узкоспектральная и увеличительная эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия, позволяют выявлять в желудке патологические образования даже самых незначительных размеров, точная диагностика которых возможна только при методичности исследования. Диагностическая эндоскопия обязательно должна включать в себя забор биопсии визуально измененных участков слизистой оболочки для гистологического исследования.

В Маастрихтском консенсусе IV в одном из положений говорится о том, что у пациентов с предраковыми состояниями и изменениями должна проводиться стратификация риска, основанная на тяжести и распространенности процесса. Принципиально важной является возможность прогнозирования риска развития рака желудка на основании оценки атрофических изменений слизистой оболочки по системе гистопатологического стадирования OLGA.

В 2012 г. в журнале Endoscopy были опубликованы Европейские рекомендации по

ведению предраковых состояний и изменений в желудке (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach, MAPS), разработанные Европейским обществом по изучению *Helicobacter pylori*, Европейским эндоскопическим обществом и Европейским патологическим обществом. Согласно рекомендациям MAPS пациенты с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией должны проходить контрольный осмотр каждые 3 года после установления диагноза. Пациентам с дисплазией низкой степени при отсутствии видимого во время эндоскопии патологического участка показано наблюдение в течение года после установления диагноза. При наличии видимого при эндоскопии патологического участка показана эндоскопическая резекция для получения более точного гистологического диагноза. В случае наличия у больных дисплазии высокой степени при отсутствии эндоскопически видимого патологического участка, в срочном порядке следует провести повторное эндоскопическое исследование с выполнением множественной биопсии и в дальнейшем наблюдать с интервалом 6–12 мес. Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком дисплазии высокой степени или рака показано стадирование процесса и дальнейшее адекватное ведение. Таким образом, превентивное эндоскопическое вмешательство может быть выполнено немедленно после обнаружения предраковых изменений.

Важно отметить, что необходимым компонентом эффективного скрининга является разъяснительная работа с больными. Только высокомотивированный пациент придет на повторное обследование через год или три года после первого, ведь хронический гастрит, как правило, протекает бессимптомно.

Как предотвратить развитие рака у пациентов с выявленными предраковыми состояниями?

— На сегодняшний день доказана возможность уменьшения риска развития рака желудка после успешной эрадикации *H. pylori*, что указано в Маастрихтском консенсусе IV.

В рекомендациях MAPS зафиксированы следующие положения:

- эрадикация инфекции *H. pylori* способствует излечению хронического неатрофического гастрита и может привести к частичной регрессии атрофического гастрита;
- эрадикация *H. pylori* у пациентов с кишечной метаплазией не приводит к обратному развитию кишечной метаплазии, но рекомендуется как мера, способная замедлить прогрессирование до неоплазии;
- эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с ранее диагностированной неоплазией после эндоскопического или хирургического лечения.

Какие схемы эрадикационной терапии предпочтительны для профилактики рака желудка?

— Современные схемы эрадикации регламентированы положениями Маастрихтского консенсуса IV, в которых также учтена растущая резистентность *H. pylori* к антибиотикам, в частности к кларитромицину. Во многих европейских странах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину уже не применяют в качестве первой линии классическую тройную терапию: ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин +

амоксикаллин. Альтернативой является квадротерапия: ИПП + тетрациклин + метронидазол + препарат висмута. Квадротерапию можно использовать как в странах с высокой антибиотикорезистентностью, так и в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину. Еще в 2007 г., до появления положений Маастрихтского консенсуса IV, Американская коллегия гастроэнтерологов издала следующие рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*:

- резистентность к метронидазолу является относительной и преодолевается с помощью увеличения дозы и применения препаратов висмута;
- рекомендуется у всех пациентов выявлять 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 многие врачи опасаются назначать квадротерапию с препаратом висмута из-за возможных побочных эффектов. На самом деле рандомизированные контролируемые исследования подтверждают высокую безопасность такой комбинации.

Как уже упоминалось, успешная эрадикация приводит к улучшению гистологической картины слизистой оболочки желудка, что, собственно, и является мерой канцеропревенции. Вместе с тем воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка, которая может сохраняться некоторое время после эрадикации, ассоциирована с возможностью повреждения клеток за счет повышения активности ферментов перекисного окисления липидов. Таким образом, у пациентов с эсхеликобактерным гастритом в программу лечения целесообразно включать курсы цитопротекторной терапии, которая позволяет дополнительно защитить клетки слизистой оболочки.

В многочисленных исследованиях показано, что висмута трикалия дицитрат (препарат Де-Нол) образует защитный слой на пораженных участках слизистой оболочки, предохраняя ее от воздействия агрессивных факторов; стимулирует секрецию слизи, гидрокарбоната, гастропротекторных простагландинов; ингибирует активность пепсина; предохраняет эпителиальные факторы роста от распада и улучшает микроциркуляцию. Все перечисленные механизмы смещают баланс в сторону преобладания защитных факторов слизистой оболочки над повреждающими и способствуют регенерации клеток желудочного эпителия. По мере совершенствования технологий исследований уточняются молекулярные мишени действия Де-Нола. Установлено, что висмут блокирует свободные радикалы, которые в повышенном количестве образуются при нейтрофильном воспалении, и таким образом защищает генетический аппарат шеечных стволовых клеток эпителия желудка от окислительного повреждения. Кроме того, ионы висмута через систему MAP-киназа сообщают клетке мощный пролиферативный стимул. Это объясняет механизм регенерации эпителия, возникающий в результате действия Де-Нола. На основании приведенных данных целесообразно после окончания эрадикационной терапии продолжить прием препарата висмута до 4–8 нед.



Г.А. Соловьева

Таким образом, Де-Нол является не только составным компонентом эрадикационной терапии, но и препаратом для дополнительной канцеропревенции в постэрадикационный период.

Как вы оцениваете эффективность эрадикации при использовании различных схем терапии в вашей практике?

— В нашей клинике для контроля успешности эрадикации применяется несколько методов диагностики *H. pylori*: гистологический метод (золотой стандарт), быстрый уреазный тест, определение антигена бактерий в кале при помощи моноклональных антител. Это позволяет анализировать результаты при использовании различных схем терапии. Резистентность к кларитромицину в Украине специально не изучалась, но, по данным нашего исследования, проведенного в 2012 г., стандартная тройная терапия длительностью 10–14 дней обеспечивает эрадикацию в 50–60% случаев, а квадротерапия с добавлением висмута такой же продолжительности — в 87–89% случаев. Квадротерапия используется намного чаще, ее безопасность и хорошая переносимость проверена нами на практике. В настоящее время мы начинаем сравнительное исследование стандартной тройной терапии, квадротерапии и тройной терапии с добавлением препарата висмута. Такая схема не входит в положения Маастрихтского консенсуса IV, но, по данным некоторых авторов, добавление к тройной терапии Де-Нола увеличивает эффективность эрадикации.

Как часто к вам на прием попадают пациенты после неудачных попыток эрадикации с использованием нестандартизованных схем терапии, самолечения кислотоснижающими препаратами?

— Действительно, мы часто видим низкий уровень эрадикации даже после стандартной терапии. Тем более, применение схем, не утвержденных Маастрихтским консенсусом, неэффективно. ИПП произвели революцию в гастроэнтерологии, но имеют строго определенные сферы применения и показания. Бесконтрольный прием ИПП при *H. pylori*-ассоциированном гастрите купирует кислотозависимые симптомы, но способствует прогрессированию атрофических изменений, что повышает канцерогенный потенциал. Угнетая секрецию хлористоводородной кислоты, ИПП создают условия для колонизации бактериями не только антрального отдела, но и тела желудка. Как уже упоминалось, распространение гастрита на тело желудка (пангастрит) существенно повышает риск развития аденокарциномы. Лечение предраковых состояний должен заниматься исключительно врач, который придерживается современных доказанных подходов в диагностике и терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



V съезд Украинской гастроэнтерологической ассоциации: итоги, достижения и перспективы

Крупнейшим событием этого года в отечественной гастроэнтерологии стал V съезд Украинской гастроэнтерологической ассоциации, который проходил 18-19 сентября в г. Киеве. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор выступлений украинских и зарубежных специалистов, прозвучавших в рамках тематических секций.

Заболевания желудка, канцеропревенция и проблема коморбидности в гастроэнтерологии

Профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета (НМУ) им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Михайлович Ткач рассмотрел сходство и различия функциональной диспепсии (ФД) и хронического гастрита (ХГ) в клиническом аспекте и в свете планирующихся обновлений международной классификации болезней.

ФД — синдромальный диагноз, основанный на оценке симптомов и исключении возможных органических причин. ФД всегда проявляется клинически, очень часто нарушает качество жизни больных, как правило, при отсутствии инфекции *H. pylori* редко переходит в органическую патологию. ХГ в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно, однако является прогрессирующим заболеванием с исходом в атрофию слизистой оболочки желудка, которая рассматривается как предраковое состояние.

Профессор С.М. Ткач отметил, что врачи разных специальностей по-разному видят диагноз ХГ: клиницисты ориентируются только на симптомы, эндоскописты — на гиперемии, отек или атрофию, видимые во время исследования; патоморфологи — на гистологические признаки при изучении биоптатов. Существует несколько классификаций ХГ: по МКБ-10, Сиднейская, OLGA, эндоскопические классификации. МКБ-10 разделяет ХГ и ФД, но не учитывает все разновидности гастрита.

Киотский консенсус (2014) подготовил проект новой этиологической классификации для МКБ-11. В нем выделены такие формы гастрита:

- *H. pylori*-индуцированные гастриты;
- медикаментозно-индуцированные гастриты;
- аутоиммунные гастриты;
- гастриты вследствие специфических причин (лимфоцитарный гастрит, болезнь Менетрие, аллергический гастрит, рефлюкс-гастрит, эозинофильный гастрит).

Отдельно выделены нехеликобактерные инфекционные гастриты (бактериальные, вирусные, грибковые, вызванные паразитами), гастриты вследствие других заболеваний (классифицированных в других рубриках), гастриты вследствие внешних причин.

В развитых странах ХГ является сугубо морфологическим диагнозом, его устанавливают патоморфологи, а диагноз ФД — клиницисты (терапевты и гастроэнтерологи). В Украине диагноз ХГ устанавливают в основном терапевты, а ФД — гастроэнтерологи.

Руководством для установления диагноза ФД остаются Римские критерии III, в которых ФД подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром и эпигастриальный болевой синдром в зависимости от доминирующих симптомов.

Кардинально различаются и подходы к лечению. У больных ХГ при морфологическом подтверждении изменений слизистой оболочки и наличии инфекции *H. pylori* показана ее эрадикация как единственный эффективный метод, который приводит к полному излечению. Симптоматическая терапия неактуальна, так как в большинстве случаев ХГ протекает бессимптомно.

При ФД лечение направлено как раз на устранение симптомов, негативно влияющих на качество жизни, и выбор лечебных мероприятий более широк: от немедикаментозных подходов (психотерапии, коррекции образа жизни и диеты) до приема кислотоснижающих препаратов, спазмолитиков, прокинетики, антидепрессантов.

Роль инфекции *H. pylori* при ФД остается дискуссионной. В Маастрихтском консенсусе IV указано, что эрадикация данной инфекции является лучшим методом лечения ФД и поэтому может быть рекомендована всем пациентам (уровень рекомендации А, степень доказательств 1a); однако отчетливый клинический эффект эрадикация дает только у 1 из 12 пациентов. Долгосрочное наблюдение (более года) не подтвердило преимуществ эрадикации перед плацебо у пациентов с ФД.

Большинство авторов считают, что *H. pylori* следует признать отдельной причиной диспепсических симптомов, соответственно, необходимо разделять ФД и *H. pylori*-ассоциированную диспепсию. Отсюда современный алгоритм ведения таких пациентов. Если после успешной эрадикации в течение 6-12 мес наблюдается ремиссия, состояние расценивается как *H. pylori*-ассоциированная диспепсия. Если улучшения нет, устанавливается диагноз ФД с соответствующими подходами к дальнейшей терапии (ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетики, антидепрессанты и др.).

Доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак (отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малої НАМН Украины», г. Харьков) в интересной клинической лекции затронул проблему коморбидности в гастроэнтерологии.

В клинической практике коморбидность — распространенное явление, особенно у пациентов старших возрастных групп. Коморбидность обуславливает взаимное отягощение течения заболеваний, полипрагмазию и нежелательные лекарственные взаимодействия, повышает риск осложнений. Профессор О.Я. Бабак акцентировал внимание слушателей на важности тщательного сбора анамнеза сопутствующих заболеваний и назначений других врачей. Далее лектор рассмотрел принципы рационального выбора антисекреторной терапии кислотозависимых заболеваний у пациентов с сопутствующей патологией.

Все ИПП подавляют кислотопродукцию в желудке посредством единого механизма действия и обладают сопоставимой клинической эффективностью, но отличаются особенностями метаболизма. ИПП метаболизируются в печени с участием изофермента CYP2C19, конкурируя за этот путь метаболизма с другими лекарственными средствами. Наибольшее ингибирующее влияние в отношении CYP2C19 проявляет лансопразол, в меньшей степени — омепразол и эзомепразол. Еще меньше влияет на CYP2C19 рабепразол, однако значительный ингибирующий эффект оказывает его тиоэфир, который образуется в ходе неферментативного метаболизма. Пантопразол не имеет существенного влияния на систему цитохрома, метаболизируется преимущественно



с участием сульфотрансферазы, поэтому его предпочтительно назначать пациентам с сопутствующими заболеваниями, которые одновременно принимают несколько препаратов. Более подробно профессор О.Я. Бабак рассмотрел такой классический пример коморбидности, как сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и сахарного диабета (СД). Распространенность ГЭРБ у больных СД достигает 30% (A. Norikawa et al., 2009), причем на фоне СД чаще развивается эрозивная форма ГЭРБ (61,8% случаев, S.D. Lee et al., 2011). По данным М.А. Crouch и соавт. (2012), у больных СД 2 типа, которым была назначена терапия ИПП, обнаруживается достоверная связь между антисекреторной терапией и более выраженным снижением уровня гликозилированного гемоглобина. Таким образом, ИПП у пациентов с сочетанием патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и СД 2 типа не только являются базисной терапией кислотозависимых заболеваний, но и, возможно, оказывают положительное влияние на течение диабета, что требует дальнейшего изучения.

Продолжение секции см. на стр. 31-32.

Секция «Актуальные вопросы панкреатологии»

Президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталия Борисовна Губергриц обратила внимание врачей на малоизученную междисциплинарную проблему нарушения минерализации костной ткани у пациентов с хроническими заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ). Остеопения, остеопороз и патологические переломы у данной категории пациентов обусловлены нарушением всасывания витамина D и других нутриентов в тонкой кишке вследствие длительно существующей экзокринной недостаточности ПЖ. Профессор Н.Б. Губергриц привела убедительные данные собственных исследований и работ зарубежных ученых, в которых маркеры внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ; снижение панкреатической эластазы-1 в кале и нарушение нутритивного статуса) четко коррелировали со снижением минеральной плотности костной ткани по данным рентгеновской денситометрии и риском патологических переломов. Представленные данные еще раз указывают на необходимость своевременной диагностики ВНПЖ и назначения адекватной ферментной заместительной терапии для нормализации процессов пищеварения и усвоения жизненно важных нутриентов.

Заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Станиславович Свиницкий затронул проблему гепато- и панкреатотоксичности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП — наиболее популярная группа лекарственных средств, которой на сегодня нет альтернативы, но врачам всегда

следует помнить об опасности развития потенциально опасных побочных эффектов, к которым относятся токсические гепатиты и панкреатиты. Несмотря на то что риск клинически значимого поражения печени вследствие приема НПВП относительно невысок (8-27 случаев на 100 тыс. пациентов в год), индуцированные этими препаратами токсические гепатиты, как правило, приводят к острой печеночной недостаточности и гепаторенальному синдрому.

Описаны случаи развития острого панкреатита на фоне длительного (в течение месяцев и лет) приема сулиндака, салицилатов, напроксена, ибупрофена, диклофенака, целекоксиба. О статистике острого НПВП-ассоциированного панкреатита говорить не приходится из-за трудностей систематизации отдельных клинических случаев. Предполагается, что острый панкреатит при приеме НПВП развивается вследствие повреждения желчных канальцев, обструкции желчных протоков и повышения давления в них. ПЖ страдает из-за анатомической связи желчевыводящих путей и главного панкреатического протока, то есть НПВП-ассоциированный панкреатит чаще всего является билиогенным. Чтобы избежать серьезных побочных эффектов у пациентов, у которых планируется длительный прием НПВП, следует тщательно собирать анамнез на предмет переносимости НПВП в прошлом, сопутствующих заболеваний, назначать НПВП строго по показаниям, медленно титровать дозу до минимальной эффективной, периодически проводить лабораторный контроль состояния печени.

В своем втором докладе профессор С.М. Ткач осветил вопросы диагностики и коррекции экзокринной панкреатической недостаточности у пациентов с СД. По данным ряда авторов, ВНПЖ разной степени развивается более чем у половины больных СД и потенциально может влиять на компенсацию углеводного обмена. У больных СД 2 типа чаще встречается ВНПЖ легкой степени, а при инсулинозависимом СД — тяжелая ВНПЖ. Для коррекции этого состояния показана заместительная ферментная терапия, но ее эффективность у больных СД обычно ниже, чем у пациентов без диабета, что объясняется высокой частотой диабетического гастропареза (до 40%) и сопутствующей патологии тонкой кишки. Замедление скорости опорожнения желудка может быть причиной асинхронного транзита ферментного препарата с химусом, его длительной задержки в желудке и возможной инактивации соляной кислотой. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и целиакия, которые часто сопутствуют СД, также существенно снижают эффективность ферментной терапии. В связи с этим у больных СД коррекцию ВНПЖ следует проводить в соответствии с существующими клиническими рекомендациями (в этом году опубликованы рекомендации Украинского клуба панкреатологов), но более высокими

дозами сучасних ферментних препаратів у формі мінімікросфер з кишечно-растворимою оболонкою, що містять не менше 36 тис. одиниць Європейської Фармакопеї ліпази в одній капсулі.

Діагностика ВНПЖ по-прежнему остається непростим завданням, особливо для лікарів первинного зв'язу і при відсутності доступу до сучасним методам дослідження. Кандидат медичних наук Олег Витальевич Швец (кафедра внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця) охарактеризував існуючі методи дослідження екзокринної функції ПЖ, проаналізував їх переваги і недоліки, а також поділився досвідом застосування дихального ^{13}C -тригліцеридного тесту в клініці кафедри (більше детально см. на стр. 3).

Надежда Владимировна Беляева (кафедра внутрішньої медицини ім. професора А.Я. Губергрица Донецького національного медичного університету ім. М. Горького) представила доповідь на тему уражень ПЖ при системних захворюваннях з'єднальної тканини. Острый панкреатит може бути першим проявом системної червоної вовчачки (СКВ) і розвивається в перший рік після встановлення діагнозу у 44% хворих (G. Heshet et al., 2006; K. Suda, 2007). Частіше захворюють жінки (відношення чоловіків і жінок 3:26), при цьому СКВ характеризується високою активністю, а найчастішим симптомом вовчачкового панкреатиту є біль (88%), рідше відзначаються тошнота і блювота (67%). В 97% спостережених вовчачковий панкреатит супроводжувався підвищенням активності ліпази і/або амілази в крові. Ультразвукове дослідження не визначає панкреатит в 45% випадків, комп'ютерна томографія – в 24% випадків. Летальність при лікуванні кортикостероїдами становить 20%, без терапії – 61%.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) можливо виявлення антител до епітелію панкреатических протоків, що вказує на аутоімунний механізм ураження органу. Екзокринна функція ПЖ знижена в 30% випадків, а при розвитку вторинного синдрому Шегрена – в 58% (A. D'Ambrosi et al., 1998). K. Suda (2007) виявив у пацієнтів з РА панкреатический васкуліт в половині спостережених. Вторинний синдром Шегрена поєднується з аутоімунним панкреатитом в чверть випадків, але не є його причиною (I. Nishimori et al., 2000). При цьому можливо підвищення панкреатических ферментів і онкомаркера СА 19-9 в крові.

Описані випадки атак панкреатическої болю, супроводжуваних так званим феноменом ухилення траварельних ферментів у хворих в гострій фазі ревматоїдескої лихорадки (В.А. Ніколаєва, 1958; А.І. Нестеров, 1966). На ранній стадії ревматизма виникає панкреатическа гіперсекреція, яка по мірі прогресування захворювання сменяється гіпосекрецією і ВНПЖ. В гострій фазі також можлива транзиторна гіперглікемія (панкреатогенний діабет). Гіперглікемія може бути зв'язана як з активним ревматизмом, так і з лікуванням кортикостероїдами.

Одільною проблемою терапії системних захворювань з'єднательної тканини є лікування лікарським панкреатитом, який частіше всього викликають кортикостероїди, цитостатики (азіатіприн, 6-меркаптопурин), тiazидні діуретики, рідше – НПВП.

Во багато медическі дисципліни уже вошло і розвивається таке прикладне напрямлення генетики, як генотіпування. Останнє використовується для визначення відомих варіантів поліморфізму генів, які обумовлюють схильність до розвитку різних захворювань. В Україні деякі види генетических тестів пропонуються комерційними

лабораторіями, однак ні лікарі, ні населення поки ще не мають достатнього представлення о можливостях сучасної генетики і вироблених від неї напрямлених. На цьому фоні вселяють оптимізм зусилля одільних ентузіастів. Так, в рамках секції Н.В. Бєляєва представила ще один доповідь, присвячений результатам дослідження генетических мутацій у українських пацієнтів з хроніческим панкреатитом. Вивчали статус генів наслідственних і сімейних панкреатитів (PRSS1, SPINK1, CFTR), а також генів, кодіруючих ключеві ферменти метаболізму алкогюля і його вироблених (алкогюльдегідрогеназа (ADH), альдегіддегідрогеназа (ALDH), цитохрома CYP2E1) у 72 пацієнтів з хроніческим алкогюльним панкреатитом і 80 здорових осіб. Аналіз поліморфних ДНК-локусів осуществлєся методом полімеразної ланцюгової реакції з послїдуючою електрофоретическої детекцією. В результаті було встановлено, що більшє ніж в чверть випадків хроніческий алкогюльний панкреатит розвивається на фоні генетическої передисположенности. При вивченні поєднань генотіпів ADH і ALDH встановлено, що у осіб з генотіпом ADH1B*47His і ALDH2*2 значально підвищений ризик розвитку хроніческого панкреатиту, такі пацієнти становили більшє половини хворих з алкогюльним ураженням ПЖ. При наявності вказаного поєднання, а також мутацій PRSS1 і SPINK1 хроніческий панкреатит протєкає з більшє вираженими структурними і функціональними змінами ПЖ. Гомозиготні носії мутації CYP2E1 C/C мають особливо високий ризик розвитку хроніческого алкогюльного панкреатиту.



Заболевания печени: ближе к пониманию роли гепатопротекторов

Заведуюча кафедрою гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медическої академії послїдипломного освіання ім. П.Л. Шупика (г. Київ), член-корреспондент НАМН України, доктор медических наук, професор Наталія Вячеславовна Харченко в форматі мастер-класа розглянула питання класифікації і вимоги до доказальної бази гепатопротекторів.

Гепатопротекторами прийнято називати препарати, які захищають печінку від пошкоджуючого впливу екзогенних і ендогенних факторів і/або прискорюють її регенерацію. Фактически це різнородні за походженням і механізмом дії лікарсьескі засоби, терапевтический потенціал яких оцінюється неоднозначно. Так, по мненню відомого німецького гепатолога Erwin Kuntz (2008), протекція передбачає профілактику, а істинними гепатопротекторами можна називати лише вакцини проти вірусних гепатитів. В відношенні препаратів, які надають вплив

преимущественно на метаболізм кліток печінки, також пропозено термін «гепатоболіки» (С.В. Оковитий, 2010). В анатомо-терапевтическої і хіміческої класифікації ВОЗ (АТС, 2013) поняття «гепатопротектори» відсутнє. Гепатотропні препарати займають своє місце в групі лікарсьеских засобів, впливаючих на траварельну систему і метаболізм і призначених для лікування захворювань печінки і жовчєводівних шляхів (A05). Названня групи звучить як «препарати, застосовувані при захворюваннях печінки, ліпотропні засоби» (A05B). Но багато препарати, які виробляються позиціонуються як гепатопротектори, в цій групі відсутні. В Формулярі лікарсьеских засобів МЗ України, який в нинішнє час приводиться в відповідність до вимогам АТС, гепатопротектори займають місце в відповідних рубриках по терапевтическим цілям і механізмам дії.

Не всі гепатопротектори мають переконливу доказальну базу в відношенні терапевтического використання, основою на результатах якісесних рандомізованих плацебо контрольованих досліджень. Тем не менше вони широко застосовуються в клініческій практиці при хроніческих захворюваннях печінки. Вибір лікарів і пацієнтів до застосування гепатопротекторів об'яснюється низькою ефективністю існуючих болєзм-модифікуючих підходів або недостатньої приверженности до немедикаментозних методів (наприклад, неможливість відмовитися від прийому алкогюля у хворих алкогюльним стеатогепатитом або несприятливим фізическим

антрального відділу желудка), і судинні ураження різних локалізацій (дуоденальний варикоз, змінення вен в тонкій і товстій кишці). Вони часто не діагностуються із-за труднодоступности для ендоскопії, но потенціально можуть бути джерелом кровотечень. Ощє прийнятим підходом до базисної терапії ПГ остається застосування б-адреноблокаторів для зниження тиску в порталній системі. В останні роки значально розширився арсенал методів зупинки і профілактики жовчєво-кишечесних кровотечень. Крім баллонної тампонади і ендоскопіческих методів (лігування, склерозування судин, використання тканевого клею), застосовуються операції TIPS (трансьюгулярне внутріпеченочне портосистемне шунтування) для сброса крові із системи порталної вен в печеночну, а також стентування печеноческих судин.

Професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медических наук Галіна Анатольевна Анохіна оцінила роль інсулінорезистентности в розвитку жирової болєзни печінки і шляхи корекції вказаного порушення.

Інсулінорезистентність – зниження чутливості до інсуліну інсулінозависимих тканин, до яких відносяться печінка, скелетні м'язи, міокард і жирова тканина. По чутливості до дії цього гормону печінка займає проміжне положення між м'язами (максимальна чутливість) і жировою тканиною (менше всього залежить від інсуліну). Чутливість печінки залежить від потоку вільних (неестерифікованих) жирних кислот (СЖК): високий рівень СЖК зменшує дію інсуліну в печінці. Враховуючи центральну роль печінки як органу-регулятора вмісту глюкози і ліпідів в крові, деякі автори виділяють печеночну інсулінорезистентність. Рівні глюкози в крові і інсуліну натощак характеризують баланс між продукцією глюкози в печінці і секрецією інсуліну. Індикатором печеночної інсулінорезистентности є індекс HOMA-IR: глюкоза натощак (ммоль/л) × інсулін натощак (мкЕд/л)/22,5. В нормі HOMA-IR не перевищує 2,77.

Существує кореляційна зв'язь між інсулінорезистентністю і жировою дистрофією печінки: чим вона вище, тим більшє виражений стеатоз. Інсулінорезистентність сприяє підвищенню поступленню в печінку СЖК, які стаються субстратом прогресування стеатоза і атерогенної дисліпідемії. СЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліну з рецепторами гепатоцитів, внаслідок чого розвивається гіперінсулінемія. Однак печінка має альтернативний, глюकोкіназний, шлях утилізації глюкози, який не залежить від дії інсуліну. Глюкокіназа викликає швидке поглинання глюкози із крові в гепатоцити в абсорбтивну фазу траварєння, фізіологіческа роль цього ферменту – нормалізація глікемії після їди. Естєственным стимулятором глюकोкінази є біотин, який ряд авторів пропонують використовувати для корекції інсулінорезистентности у пацієнтів з неалкогюльним стеатогепатитом (C. Fernandes-Mejia, 2005; О.А. Громова, 2007). Також обоснована роль в терапії неалкогюльного стеатогепатиту левовращающего ізомера карнітину і деяких антиоксидантів, здатних корригувати послїдствія мітохондріального пошкодження у пацієнтів з печеночною інсулінорезистентністю.

Во другий день з'їзду значальна частина доповідів і лекцій була присвячена проблемі запальних захворювань кишечника – неспецифіческою язвенною коліту і болєзни Крона.

Детальний огляд цієї секції представлений на стр. 12.

Підготував Дмитрій Молчанов



Гастроэнтерологическая патология: современные возможности повышения качества профилактики, диагностики и лечения

18-19 сентября в г. Киеве состоялся V съезд Украинской гастроэнтерологической ассоциации, в котором приняли участие эксперты в области гастроэнтерологии и смежных специальностей со всей Украины. Форум состоялся при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины и Кабинета Министров Украины, а также иностранных гастроэнтерологических обществ. В рамках мероприятия в соответствующих секциях рассматривались актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний желудка, кишечника, печени и панкреатической патологии, а также принципы ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Одной из основных тем стали пути улучшения профилактики, диагностики и лечения пациентов с гастроэнтерологической патологией.

Множество докладов, представленных в рамках научного форума, касались вопросов качества профилактики, диагностики и терапии заболеваний желудка. Поскольку лечение такого заболевания, как диспепсический синдром (ДС), представляет собой актуальную проблему в гастроэнтерологии, доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев) посвятил доклад новым подходам к ведению пациентов с данной патологией. В разных странах ДС обнаруживается у 12-54% населения и является причиной 4-10% всех обращений за медицинской помощью. В среднем диспепсией страдает до 20-40% взрослого населения развитых стран. Например, в Швеции распространенность диспепсии составляет 25%, в Дании — 26%,



в Великобритании — 40%. В США на диспепсические жалобы приходится около 10% всех консультаций врачей общей практики, а на лечение данного состояния ежегодно тратится не менее 1 млрд долл.

Наиболее распространенной причиной ДС является функциональная диспепсия (ФД), которая имеет место в 60% случаев заболевания. Кроме того, он может быть обусловлен структурными изменениями желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опухоли желудка и поджелудочной железы, панкреатит, синдром мальабсорбции), приемом лекарственных средств, реализующих токсическое воздействие на ЖКТ (НПВП и др.), наличием сопутствующей патологии (сахарного диабета, гипер- или гипотиреоза, функционального гастропареза либо интестинальной псевдообструкции и нарушения электролитного баланса). Следует отметить, что примерно у 50% пациентов с синдромом желудочной диспепсии при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) какой-либо органической патологии не выявляется.

Подходы к ведению пациентов с ДС в разных странах отличаются. В основном расхождения касаются вопросов целесообразности обязательного эндоскопического исследования, а также оптимального возраста и других показаний к проведению эндоскопии и дообследования. Актуальным остается также подход к выбору наиболее предпочтительной неинвазивной стратегии лечения пациентов с диспепсией. В настоящее время все больше врачей прибегают к эмпирическому назначению препаратов растительного происхождения. Помимо этого, многие пациенты принимают самостоятельное решение об использовании фитотерапии. Учитывая сложившиеся обстоятельства, следует определить: должна ли применяться эмпирическая терапия у лиц с неинвазивной диспепсией при отсутствии тревожных симптомов? Ответом могут послужить результаты ряда научных работ. Так, в 5 клинических исследованиях сравнивалась эффективность первичной эндоскопии и первичного эмпирического применения различных препаратов. Результаты 4 испытаний не показали существенных отличий в эффективности этих двух терапевтических методик. Исследование DIAMOND, в котором оценивали стратегии первичного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) по методикам step-up и step-down у 600 пациентов с впервые возникшей неинвазивной диспепсией, показало сопоставимый терапевтический эффект обоих подходов; отличия наблюдались только в стоимости назначенных медикаментов (G. Frangsen et al., 2012). Следовательно, в тех случаях, когда используются генерические или растительные препараты, стоимость лечения существенно снижается, что делает стратегию эмпирического применения медикаментов в отсутствие тревожных симптомов еще более привлекательной.

На практике в подавляющем большинстве случаев при появлении диспепсических

симптомов семейный врач или врач общей практики не имеет реальной возможности своевременно провести необходимое дообследование больных на предмет инфицирования *Helicobacter pylori* или наличия дисморфных расстройств, поэтому стратегия Test&Treat как первая линия лечения ФД в Украине применяется редко. Первичное лечение ФД является преимущественно эмпирическим, поскольку основано на клинической оценке преобладания кислотозависимых или дисморфных симптомов, при которых соответственно назначаются ИПП, прокинетики, комбинированные препараты либо различные лекарственные средства растительного происхождения. В связи с этим фитотерапию следует рассматривать не только как резервную тактику, но и как важный метод первичного эмпирического лечения. На данный момент уже проведено 7 рандомизированных клинических исследований эффективности фитотерапии в лечении ФД, которые продемонстрировали многообещающие результаты.

В первичном эмпирическом лечении ДС хорошо зарекомендовал себя препарат растительного происхождения Гастритол, который содержит жидкие экстракты:

- травы лапчатки гусиной (спазмолитическое действие);
- цветков ромашки лекарственной (спазмолитическое, противовоспалительное, седативное и холинергическое влияние);
- корня солодки (противовоспалительное действие) и корня дягиля (спазмолитический и противовоспалительный эффекты);
- травы кардобенедикта (улучшение абдоминального кровообращения);
- травы полыни горькой (стимулирует желчеотделение и функцию желез ЖКТ, оказывает противовоспалительное действие);
- травы зверобоя продырявленного (спазмолитическое, противовоспалительное и легкое вяжущее влияние).

У взрослых Гастритол применяется либо самостоятельно, либо как вспомогательное средство (по 20-30 капель, растворенных в небольшом количестве воды, 3 р/день в течение 2-4 нед). Препарат не имеет противопоказаний, за исключением индивидуальной непереносимости его компонентов. Гастритол следует с осторожностью применять совместно с противосвертывающими средствами кумаринового ряда, гормональными противозачаточными препаратами, циклоспорином и дигоксином.

Эффективность Гастритола при ФД подтверждена результатами клинического исследования, в котором приняли участие 83 пациента (38 мужчин и 45 женщин) в возрасте 16-40 лет с проявлениями желудочной диспепсии без тревожных симптомов. У всех больных при проведении ЭГДС была исключена структурная патология и установлен диагноз ФД. По результатам лабораторных тестов 64 (62,1%) пациента оказались инфицированными *H. pylori*. В зависимости от клинического варианта ФД участники

распределились следующим образом: ФД с эпигастральной болью (ФД-ЭБС) — 32 пациента, ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом (ФД-ПДС) — 23 пациента, смешанный вариант ФД — 28 пациентов. Участников разделили на 3 группы: 1-я группа (n=28) получала омепразол по 20 мг 1 р/сут утром за 30 мин до завтрака в течение 14 дней; 2-я группа (n=25) — стандартную тройную эрадикационную терапию (омепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг 2 р/день в течение 10 дней); 3-я группа (n=30) — Гастритол по 20 капель 3 р/день в течение 14 дней. Эффективность лечения оценивали по степени уменьшения или исчезновения основных симптомов согласно шкале интенсивности 10 верхних желудочно-кишечных симптомов O'Brien на 7-й и 14-й день лечения. Результаты исследования показали, что количество больных с клиническим улучшением после 1-й недели терапии было максимальным в 3-й группе. По завершении 2-й недели лечения количество участников с клиническим улучшением в 1-й группе (15, или 53,6%) было сопоставимо с таковым в 3-й группе (15, или 50%).

Таким образом, при Нр-ассоциированной диспепсии основной стратегией лечения является антихеликобактерная терапия. Однако при ФД, особенно в Нр-негативных случаях, эмпирическое применение антисекреторных средств (ИПП), современных прокинетиков (в случае клинических признаков ФД-ПДС), комбинированных препаратов и фитопрепаратов следует рассматривать как терапию первой линии. В качестве препаратов резерва можно использовать антидепрессанты или другие альтернативные методы (ферменты, антифлатуленты, антисеротониновые средства, висцеральные анальгетики, фитопрепараты).

На основании последних исследований в области первичного лечения неинвазивного ДС можно сделать вывод, что эмпирическое применение препаратов растительного происхождения является эффективной диагностической и лечебной стратегией в случае ФД при условии исключения пациентов с тревожными расстройствами. Результаты клинического исследования показали, что препарат растительного происхождения Гастритол можно рассматривать как эффективную и безопасную терапию первой линии при ФД, которая хорошо переносится пациентами. Ее непосредственная клиническая эффективность сопоставима с таковой ИПП, наиболее выражена при ФД-ПДС, а также при смешанном субтипе ФД и достоверно превосходит симптоматическую эффективность эрадикационной терапии.

Доктор медицинских наук, профессор Марина Борисовна Щербинина (ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск) посвятила выступление возможностям профилактики колоректального рака (КРР). В настоящее время проблема КРР становится все более актуальной в глобальном масштабе. Как известно, около половины всех новообразований, локализирующихся в ЖКТ, приходится именно на КРР. Онкопатология толстого кишечника ежегодно уносит жизни до полумиллиона человек, что говорит о необходимости проведения всесторонних мероприятий с целью снижения заболеваемости и смертности вследствие указанного заболевания.

ПРИРОДНЕ КРАЩЕ!

Гастритол®

Д-р. Клейн

Гастритол - комплексный немецкий фитопрепарат. Эффективность, проверена часом. На рынке Германии с 1954 року!

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:

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

Крем для перорального застосування 50 мл

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

Альберт Штайнберг

Власник: Д-р. Тейсман Клейн (Niederlande)
1717 Dordrecht, голландія, Нідерланди
Dr. Guenter Klein GmbH & Co. KG, Member of Klein Pharma Group
«Фабрика» для медичних препаратів і медичних
для ветеринарних і професійних цілей.
Підприємство має ліцензію на експорт. Увага! Не використовувати для дітей молодше 12 років. Зберігати в оригіналі.



Говоря о современных методах канцеропревенции в отношении КРР, следует отметить, что базовые принципы профилактики в данном случае соответствуют таковым при других видах онкопатологии.

К основным методам относятся определение групп риска, проведение эффективных малоинвазивных методов скрининга, внедрение современных диагностических технологий, позволяющих выявлять опухоли на ранних стадиях, а также активное развитие медикаментозной профилактики.

К сожалению, около 80% случаев заболевания приходится на спорадический КРР, который наиболее часто развивается у лиц в возрасте от 50 до 80 лет. Следовательно, пациенты данной возрастной группы подвержены максимально высокому риску развития КРР. В группу риска также входят лица с семейной предрасположенностью, наличием аденоматозных полипов, дисплазией и воспалительными заболеваниями кишечника. Факторы риска КРР сегодня активно изучаются, однако целостной доказательной базы, которая могла бы помочь достаточно точно определять вероятность развития онкопатологии у того или иного пациента, не существует. Наиболее достоверными факторами риска КРР являются употребление красного мяса, высокое содержание жиров животного происхождения в рационе и избыточная масса тела. Кроме того, важную роль в развитии КРР играют такие патологии ЖКТ, как неспецифический язвенный колит (НЯК) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). На степень риска развития КРР влияет длительность периодов клинически активного НЯК по отношению к давности заболевания, а также количество периодов непрерывного обострения НЯК длительностью 12 мес и более. Следует также отметить, что при ассоциации НЯК и ПСХ риск развития КРР возрастает, а новообразования возникают в среднем на 2,9 года раньше.

Поскольку наличие воспалительных заболеваний кишечника повышает риск развития КРР почти в 4 раза, подавление активности воспалительного процесса может снизить риск КРР у пациентов с НЯК. Стратегия снижения риска развития КРР путем назначения лекарственных препаратов получила название медикаментозной профилактики, одним из основных методов которой является назначение месалазина (5-АСК). Онкопротекторные свойства месалазина подтверждены результатами клинических исследований. Так, при сравнении результатов наблюдений групп больных с сопоставимым по продолжительности НЯК использование препаратов 5-АСК для подавления активности заболевания и поддержания ремиссии способствовало снижению риска развития КРР (T.P. van Staa et al., 2005). F. Velayos и соавт. (2006) провели метаанализ, предполагавший сопоставление гистологических и клинических данных (1932 образца, в том числе 334 случая КРР, 140 случаев дисплазии, полученных из 3 когортных исследований и 6 исследований по типу «случай-контроль»), который также подтвердил протекторную роль терапии с применением препаратов 5-АСК.

Согласно результатам исследования T.P. van Staa и соавт. (2005) была установлена тенденция к более низкой вероятности развития КРР у пациентов, которые регулярно принимали 5-АСК в течение 12 мес. При этом у пациентов, использовавших препарат нерегулярно, такой тенденции не наблюдалось. Важно отметить, что в данном исследовании онкопротекторный эффект изучался при использовании 5-АСК, а не сульфасалазина. В связи с низкой токсичностью 5-АСК (месалазина) эксперты консенсуса ECCO

считают, что терапия с использованием этого препарата должна проводиться всем пациентам с НЯК.

Молекулярные механизмы антиопухолевого действия 5-АСК ученым удалось открыть сравнительно недавно: как выяснилось, 5-АСК способен подавлять экспрессию изоформ тропомиозина, ассоциированных с развитием КРР (K. Das et al., 2009). Препарат 5-АСК известен в мире под торговым названием Салофальк. На фармацевтическом рынке Украины Салофальк представлен с 1986 г. В настоящее время он доступен в различных формах и дозировке. Препарат Салофальк в гранулах характеризуется:

- удобством приема;
- беспрепятственным пассажем через желудок;
- равномерным распределением гранул в кишечнике;
- контактом высвобождающегося действующего вещества с большей площадью слизистой оболочки кишечника;
- высокой внутрипросветной концентрацией месалазина на всем протяжении толстой кишки.

Другим важным инструментом медикаментозной профилактики КРР является препарат Буденофальк. Действующее вещество этого препарата (будесонид) обеспечивает:

- защиту эпителия кишечника;
- предотвращение потери слизи;
- локальную иммунорегуляцию.

Высокая аффинность к рецепторам глюкокортикоидов обеспечивает противовоспалительный эффект. Местное действие препарата реализуется в подвздошной и толстой кишках. Не менее важно и то, что для Буденофалька характерен минимальный риск системных побочных эффектов.

Важным компонентом медикаментозной профилактики КРР является назначение препарата Урсофальк (урсодезоксихолевой кислоты – УДХК). Результаты масштабного исследования, в ходе которого у пациентов, получавших УДХК, подтвердили более низкую частоту дисплазии кишечника, а также снижение заболеваемости КРР по сравнению с соответствующими показателями у участников, получавших плацебо (D. Pardi et al., 2003). Эксперты консенсуса ECCO считают результаты этой научной работы достаточно убедительными и рекомендуют назначение УДХК всем пациентам с ПСХ и КРР.

В рамках медикаментозной профилактики КРР с целью регуляции нарушений стула применяется также препарат на основе семян *Plantago ovata* – Мукофальк.

Рациональными превентивными мерами в отношении КРР, основанными на данных доказательной медицины, являются активное использование противовоспалительных средств и соблюдение рекомендаций консенсуса ECCO по контролю риска развития КРР у пациентов с НЯК. Назначение препаратов Салофальк, Буденофальк, Мукофальк и Урсофальк следует рассматривать как эффективный вариант лекарственной профилактики КРР.

Организаторы съезда не обошли стороной и проблему качества профилактики, диагностики и лечения заболеваний печени. Доктор медицинских наук, профессор Александр Константинович Дуда (Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев) раскрыл тему таргетной терапии при хронических заболеваниях печени.

Концепция таргетной терапии не теряет актуальности с момента своего появления в конце XIX века. В настоящее время в лечении различных патологий данный терапевтический подход является одним из ведущих. Точки приложения таргетной терапии присутствуют и в гепатологии: активно ведутся разработка и изучение лекарственных средств, которые смогут широко применяться в лечении хронических заболеваний печени. Одной из



наиболее изученных областей применения таргетной терапии в гепатологии является лечение печеночной энцефалопатии (ПЭ).

ПЭ является одним из наиболее распространенных осложнений заболеваний печени и представляет собой комплекс обратимых симптомов нарушения работы головного мозга, связанный с нарушением детоксикационной функции печени. По классификации West-Haven, в зависимости от степени тяжести выделяют несколько стадий ПЭ: 0 (стадия минимальной ПЭ), I, II, III и IV стадии. Как следует из названия, в обычных условиях стадия минимальной (латентной) ПЭ протекает бессимптомно. Латентная стадия ПЭ характеризуется отсутствием клинических признаков. Некоторые нервно-психические нарушения (ухудшение умственных способностей, утрата тонких моторных навыков) выявляются только при помощи психометрических тестов. Для I стадии ПЭ характерны небольшие изменения личности, рассеянность, снижение внимания, нарушения ритма сна с появлением сонливости днем и бессонницы ночью, легкая атаксия и тремор.

Диагноз ПЭ основывается в первую очередь на клинических данных. Точная диагностика заболевания особенно важна при латентной ПЭ. Для объективизации психоневрологических изменений при ПЭ 0-II стадии применяются различные психометрические тесты, значение которых является приоритетным в диагностике латентной ПЭ. Наибольшее распространение получили тест связи чисел и тест линии.

Основным нейротоксическим агентом при ПЭ является аммиак, конечный продукт обмена белков. Большая часть аммиака и других продуктов обмена поступают в печень, где проходят биохимические процессы детоксикации в орнитиновом цикле, последовательности биохимических реакций, в результате которых азотсодержащие продукты распада (в т. ч. аммиак) преобразуются в мочевины, которая в свою очередь выделяется почками. Таким образом, тактика лечения ПЭ подразумевает проведение мероприятий по уменьшению образования аммиака в кишечнике, а также по стимуляции процессов его обезвреживания в печени. Учитывая механизм развития ПЭ, для выведения аммиака и улучшения процессов его обезвреживания обосновано применение оригинального L-орнитина-L-аспартата – Геп-Мерц, который эффективно снижает уровень аммиака при нарушении детоксикационной функции печени.

Важно также отметить, что препарат Геп-Мерц обладает гепатопротекторными свойствами. Это связано как со снижением уровня аммиака (обуславливает механизм метаболической защиты гепатоцитов и ЦНС), так и с влиянием на обмен энергетических субстратов и аминокислот в клетках печени (повышение энергетического потенциала гепатоцита). Оригинальный L-орнитин-L-аспарат (Геп-Мерц®) оказывает на организм многогранное фармакологическое действие: улучшает утилизацию и последующее выведение нейротоксического аммиака, повышает устойчивость гепатоцитов к различного рода повреждающим и разрушающим факторам, интенсифицирует белковый обмен и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток. Благодаря плеiotропности своих эффектов оригинальный L-орнитин-L-аспарат (Геп-Мерц®) оказывается эффективным сразу при нескольких клинико-биохимических синдромах повреждения печени – гиперазотемии (гипераммониемии), цитолизе гепатоцитов, синдроме портальной гипертензии и гепатопривном синдроме. Это позволяет рассматривать его как один из

универсальных гепатопротекторов-детоксикантов.

Геп-Мерц широко используется в лечении хронической ПЭ, его применение позволяет достичь регрессии симптомов ПЭ и улучшения когнитивных функций пациента. Включение в терапию препарата Геп-Мерц обеспечивает положительную динамику ПЭ, улучшение качества сна, исчезновение сонливости днем, повышение когнитивных способностей пациента. На фоне применения препарата улучшаются биохимические показатели лабораторных признаков повреждения гепатоцитов. Опыт амбулаторного применения Геп-Мерц в гранулах по 3 г 2 р/день в течение 2 нед показал дальнейшее стойкое улучшение самочувствия пациентов.

В последнее десятилетие эффективность препарата Геп-Мерц активно изучалась в плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях. Как выяснилось, влияние компонентов Геп-Мерца на метаболизм аммиака опосредовано рядом механизмов: L-орнитин включается в синтез мочевины на этапе синтеза цитрулина, а также является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I – первого фермента цикла мочевины; L-аспарат включается в цикл мочевины на этапе синтеза аргининосукцината и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Использование препарата Геп-Мерц как таргетной терапии ПЭ в клинической практике открывает возможности прямого воздействия на патогенетические механизмы формирования токсического поражения печени и ЦНС, а также часто является успешным даже у пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени.

Подготовил Игорь Кравченко



Геп-Мерц®
L-орнитин-L-аспарат

Информация для профессиональной деятельности медицинских фармацевтических работников

Активная роль Л-орнитина-Л-аспартата в процессе детоксикации аммиака в печени. Концентрация аммиака в крови снижается за счет его связывания с Л-орнитином, образуя цитрулин, который затем превращается в мочевину.

Ампулы, РС, МЗ Украины № 010/039/01/011123 от 23.12.2013 г.

Гранулы, РС, МЗ Украины № 010/039/02/011226 от 28.08.2014 г.

Таблетки, РС, МЗ Украины № 010/039/03/011227 от 28.08.2014 г.

Лекарственная форма.
Концентрат для раствора для инфузий. Гранулят.

Фармакотерапевтическая группа.
Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества. Гепатотропные препараты. Код АТС А05В А.

Показания.
Ампулы. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений, вызванных нарушением детоксикационной функции печени (например, при циррозе печени) с симптомами латентной или выраженной печеночной энцефалопатии, особенно нарушений сознания (прекома, кома).
Гранулы. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений, вызванных нарушением детоксикационной функции печени (например, при циррозе печени) с симптомами латентной или выраженной печеночной энцефалопатии.

Побочные эффекты.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко распространенные (>1/10000, <1/1000) – тошнота, рвота, боль в желудке, метеоризм, диарея.
Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко распространенные (<1/10000) – боль в суставах. Данные побочные реакции обычно кратковременны и не требуют прекращения приема препарата. Возможны аллергические реакции.

Производитель.
МерцФармаГмбХ и Ко. КГаА/MerzPharmaGmbH&Co. КГаА.

С полным текстом инструкции Вы можете ознакомиться на листке-вкладыше или на сайте МЗ Украины (www.moz.gov.ua)

A. Annahazi, R. Roka, A. Rosztoczy, T. Wittmann, Венгрия

Роль спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое гастроинтестинальное расстройство с высокой распространенностью (около 11,2% популяции). СРК оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, снижает продуктивность труда и ассоциируется с большими экономическими потерями. Кроме того, СРК отрицательно влияет на взаимодействие между врачом и пациентом, поскольку неэффективный контроль симптомов уменьшает кредит доверия к врачу и вынуждает больного искать альтернативные способы лечения. СРК отличается длительным течением и высокой частотой рецидивов: через 1 год и 7 лет с момента установления диагноза тот же профиль симптомов сохраняется более чем у половины пациентов, еще у 25% больных наблюдаются персистирующие слабовыраженные симптомы. С учетом этого эффективный долгосрочный контроль симптомов СРК имеет большую экономическую значимость во всех странах мира; тем не менее в клинических испытаниях лекарственных препаратов наблюдалась очень высокая частота рецидивов заболевания. Несмотря на интенсивные научные исследования, направленные на поиск новых подходов к лечению, имеющиеся терапевтические возможности преимущественно фокусируются на подавлении симптомов, и долгосрочная эффективность по сравнению с плацебо доказана лишь для нескольких препаратов.

На протяжении последних десятилетий в лечении СРК используются спазмолитики – неоднородная группа препаратов, таких как прямые релаксанты гладких мышц (параверин, мебеверин, масло мяты перечной), антихолинергические средства (бутилскополамин, гиосцин, циметропия бромид, пирензепин) и блокаторы кальциевых каналов (алверина цитрат, отилония бромид, пинаверия бромид). Эти препараты применяются с целью уменьшения неприятных симптомов, связанных с дефекацией, путем увеличения времени транзита, улучшения консистенции стула и снижения его частоты. Фармакологические эффекты спазмолитиков не всегда понятны, и многие препараты

обладают несколькими механизмами действия. Тем не менее метаанализы исследований, в которых сравнивались спазмолитики с плацебо или другими методами лечения, единогласно подтверждают положительные эффекты этих препаратов, а также их исключительно благоприятный профиль безопасности. Недавние сообщения о побочных реакциях, таких как запор, ишемический колит и даже летальный исход, послужили причиной отзыва с рынка антагониста 5-HT₃-рецепторов алосетрона; антагонист 5-HT₃/агонист 5-HT₄-рецепторов цизаприд был отозван во многих странах из-за сообщений о фатальных желудочковых аритмиях. Следовательно, применение спазмолитиков

в настоящее время рассматривается как перспективный и рациональный подход в лечении СРК.

Диагностические критерии СРК основаны на Римском консенсусе III и включают повторяющуюся боль или дискомфорт в животе в течение не менее 3 дней в месяц на протяжении предыдущих 3 мес, связанные с двумя или более из следующих симптомов: облегчение после дефекации; начало, связанное с изменением частоты стула; начало, связанное с изменением консистенции стула. Данные критерии должны соблюдаться в течение предшествующих 3 мес, при этом с момента первой манифестации симптомов до установления диагноза должно проходить не менее 6 мес. В зависимости от доминирующего симптома со стороны кишечника СРК можно классифицировать на СРК с запором (СРК-З; 20-30% пациентов), СРК с диареей (СРК-Д; 20-30% пациентов) и СРК с запором и диареей – смешанный вариант (СРК-С; до 45% пациентов).

В настоящем обзоре рассматриваются имеющиеся на сегодня данные относительно эффективности и безопасности современных спазмолитиков в лечении СРК с акцентом на плацебо-контролируемые исследования, в которых применялись строгие критерии отбора пациентов (табл.).

Потенциалзависимые кальцевые каналы

Потенциалзависимые кальцевые каналы – ионные каналы, которые отвечают за вход кальция в клетку в ответ на деполяризацию мембраны и регулируют ряд внутриклеточных процессов, таких как сократимость, секреция, нейротрансмиссия и экспрессия генов в различных клетках. Традиционно кальцевые каналы классифицируют в зависимости от осуществляемого по ним тока и фармакологических свойств. Кальцевые каналы L-типа (от англ. long-lasting – «длительно сохраняющийся») обеспечивают удлинённый ток при сильных деполяризациях и, как правило, ингибируются дигидропиридиновыми производными. Кальцевый ток по каналам L-типа имеет ключевое значение для мышечных и эндокринных клеток, в которых они отвечают за сократимость и секрецию. В нейронах и пейсмекерных клетках эти токи могут активироваться при более низких значениях мембранного потенциала. Каналы N-типа (от англ. neuronal – «нейронные») также являются длительнодействующими, однако они полностью инактивируются только при сильных отрицательных потенциалах и активируются при сильных деполяризациях; каналы этого типа не ингибируются дигидропиридинами. В клетках Пуркине было идентифицировано еще три типа кальцевых каналов. Ток по каналам R-типа блокируется низкими концентрациями ω-агатаксина, а каналы Q-типа реагируют только на его высокие концентрации. По каналам R-типа (от англ. resistant – «резистентный») проходят резидуальные токи, резистентные ко всем известным антагонистам кальция на момент их открытия. Наконец, кальцевые каналы T-типа (от англ. transient – «транзиторный») характеризуются низкой и транзитной проводимостью и активируются при слабой деполяризации. Токи по этим каналам отвечают за модулирование потенциала действия и поддержание пейсмекерной активности.

Флороглюцинол

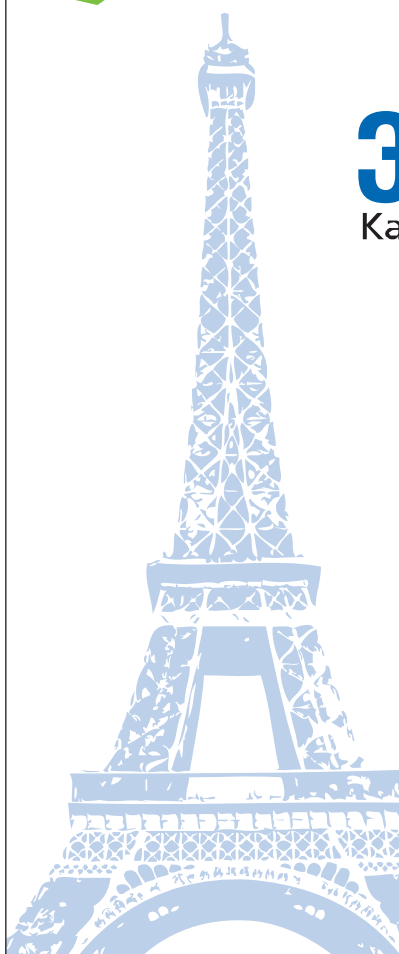
Экспериментальные исследования. Флороглюцинол и его метилированная форма триметилфлороглюцинол – фенольные производные с неспецифическими спазмолитическими свойствами. Механизм действия препарата, наиболее вероятно, обусловлен прямым ингибированием потенциалзависимых кальцевых каналов в гладких мышцах, а также модулированием высвобождения простагландинов и оксида азота. Несмотря на то что флороглюцинол уже давно применяется в клинической практике в качестве спазмолитического и обезболивающего средства при урогенитальных и гастроинтестинальных расстройствах, в ранних экспериментальных исследованиях на анестезированных крысах препарат не влиял на сократимость двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки, а в исследованиях на анестезированных собаках комбинация флороглюцинола и триметилфлороглюцинола не предотвращала ацетилхолининдуцированную сократимость толстой кишки.

Клинические исследования. Как и в исследованиях на животных, у человека комбинация флороглюцинола и триметилфлороглюцинола не оказывала видимого эффекта на гиперподвижность восходящего отдела ободочной и сигмовидной кишки, вызванную неостигмином. Тем не менее в исследовании с участием 20 пациентов с СРК флороглюцинол, вводимый внутривенно, эффективно уменьшал постпрандиальную моторику ректосигмоидного отдела после тестового приема пищи по сравнению с плацебо. В другом

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ СПАЗМОЛИТИК В КОМБИНАЦИИ С АНТИФЛАТУЛЕНТОМ

ЭНТЕРОСПАЗМИЛ

Капсулы



БЫСТРО УСТРАНЯЕТ АБДОМИНАЛЬНУЮ БОЛЬ СПАСТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

- действует на три механизма возникновения абдоминальной боли (спазм, вздутие, висцеральную чувствительность)
- не вызывает гипотонию кишечника



2 АКТИВНЫЕ СУБСТАНЦИИ ПРОТИВ БОЛИ:

флороглюцинола дигидрат 80 мг
+ симетикон 125 мг



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЭНТЕРОСПАЗМИЛ
СОСТАВ. 1 капсула содержит: флороглюцинола дигидрат 80 мг; симетикона 125 мг; вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, желатин, серы диоксид, титана диоксид.
ПОКАЗАНИЯ: 1. Спазмы гладкой мускулатуры, сопровождающиеся болями синдромом и метеоризм; вздутие живота при функциональных желудочно-кишечных заболеваниях; диспепсия, аэрофагия, синдром Рехельда, послеоперационный период; асцит, кардио-и/или пилороспазм; энтерит, колит, функциональная диарея, спастический колит с запором, синдром раздраженной толстой кишки; холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит.
 2. Заболевания мочевыводящих путей и гинекологические заболевания, сопровождающиеся спазмами гладкой мускулатуры и флатуленцией.
 3. Как вспомогательное средство перед рентгенологическим, ультразвуковым и инструментальным обследованием органов брюшной полости и малого таза.
ПРИМЕНЕНИЕ: Дети от 6 до 12 лет – 1 капсула 3 раза в день. Взрослые и дети от 12 лет – 2 капсулы 3 раза в день. Продолжительность лечения определяется индивидуально и зависит от наличия и длительности симптомов заболевания.
ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к флороглюцинолу дигидрату, симетикону, кишечная непроходимость, обструктивные состояния желудочно-кишечного тракта.
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Препарат не следует назначать в I триместре беременности. Препарат применяют детям старше 6 лет. Информация подана сокращенно. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Регистрационное свидетельство № 1А/11345/01/01. Утверждено Приказом МЗ Украины от 21.03.11 № 152. ООО «УНИВЕРСАЛЬНО АГЕНСТВО «ПРО-ФАРМА», г. Киев, 03680, ул. Казачья, 120/4, буква «Г».



исследовании у больных с СРК флороглюцинол ингибировал фазные сокращения, вызываемые интратекальным введением глицерина, однако не влиял на тонус толстой кишки. В открытом исследовании, включившем 100 пациентов с СРК, диагностированным в соответствии с Римскими критериями II, флороглюцинол назначался перорально в дозе 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес. У 68 больных, завершивших наблюдение, отмечено значительное уменьшение абдоминальной боли, вздутия, частоты стула в сутки, urgentных позывов, прохода слизи по прямой кишке и ощущения неполного опорожнения. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффекты флороглюцинола/триметилфлороглюцинола (62,2 мг + 80 мг 3 раза в сутки) и плацебо, назначаемых на 7 дней, у 307 пациентов с диагнозом СРК, установленным по Римским критериям II. Относительное уменьшение интенсивности боли и частота ответа были значительно выше в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо. Терапевтический эффект флороглюцинола/триметилфлороглюцинола сохранялся вплоть до 7-го дня у большего количества пациентов по сравнению с больными, получавшими плацебо. По частоте и тяжести побочных эффектов группы не различались. Наконец, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 72 пациентов с СРК-Д, диагностированным по Римским критериям III, после 1-недельного вводного периода рандомизировали для получения плацебо или флороглюцинола (80 мг) 3 раза в сутки в течение 14 дней. Количество пациентов, отметивших умеренное или более выраженное улучшение по шкале субъективной глобальной оценки, было значительно большим в группе флороглюцинола по сравнению с группой плацебо как на протяжении 2-недельной терапии, так и при последующем 1-недельном наблюдении. Флороглюцинол значительно снижал частоту стула. Кроме того, в группе флороглюцинола отмечено статистически значимое улучшение отдельных симптомов и консистенции стула. В отношении безопасности флороглюцинола во французском эпидемиологическом исследовании не получено каких-либо указаний на то, что препарат обладает тератогенными свойствами у человека.

Альверина цитрат

Экспериментальные исследования. Альверина цитрат — спазмолитик, ингибирующий захват кальция и модулирующий активность гладкомышечных клеток. В экспериментальном исследовании на анестезированных кошках было установлено, что альверин действует на чувствительные окончания блуждающего нерва в гастроинтестинальном тракте, снижая ответ рецепторов на механические и химические стимулы. Поскольку химически индуцированные ответы и сокращения гладких мышц являются кальцийзависимыми,

сниженная чувствительность к химическим стимулам и мио-релаксация могут объясняться уменьшением входа кальция в клетку. Кроме того, препарат также может обладать кальцийнезависимым механизмом действия, в частности селективным антагонизмом в отношении 5-HT1A-рецепторов. В более высоких дозах альверин может подавлять как частоту, так и амплитуду мышечных сокращений; тем не менее маловероятно, что препарат буде применяться в таких дозах в клинической практике.

Клинические исследования альверина цитрата немногочисленны. В исследовании, проведенном в трех клинических центрах Великобритании, после 2-недельного скринингового периода пациентов с СРК, диагностированным по модифицированным Римским критериям, рандомизировали для получения альверина цитрата 120 мг 3 раза в сутки или плацебо на протяжении 12 нед. Абдоминальная боль и дискомфорт, вздутие и общее самочувствие несколько улучшались в группе альверина по сравнению с группой плацебо, однако разница не достигла статистической значимости. Этот результат частично может объясняться выраженным эффектом плацебо, иногда достигающим 70%. В отношении безопасности у пациентов, получавших плацебо, частота побочных эффектов была выше, чем у больных группы альверина цитрата (48,1 vs 39,6% соответственно), при этом тяжелые побочные реакции не регистрировались. Комбинация альверина цитрата с симетиконом изучалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном в 17 клинических центрах Венгрии и Польши. В целом 412 пациентов с диагнозом СРК, установленным по Римским критериям III, получали комбинацию альверина цитрата 60 мг и симетикона 300 мг либо плацебо 3 раза в сутки на протяжении 4 нед. Активная терапия ассоциировалась с более выраженным уменьшением абдоминальной боли и дискомфорта, оцененных по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), и на нее ответили значительно больше пациентов по сравнению с группой плацебо, независимо от характера стула. Кроме того, отмечалась явная, хотя и статистически незначимая, тенденция к лучшей оценке влияния СРК на качество жизни на фоне комбинированной терапии. Лекарственно-обусловленные побочные реакции в исследовании не регистрировались, по количеству побочных эффектов группы не различались.

Мебеверин

Экспериментальные исследования. Мебеверин — бета-фенилэтиламиновое производное резерпина. У человека препарат оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки, не вызывая атропиноподобных побочных эффектов. Мебеверин непосредственно блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и ингибирует внутриклеточную аккумуляцию кальция. Фармакологические

эффекты препарата в исследованиях на животных практически не изучались; тем не менее установлено, что у морских свинок мебеверин ингибирует перистальтический рефлекс подвздошной кишки в 3 раза сильнее, чем папаверин.

Клинические исследования. Интерес к мебеверину как препарату для лечения СРК возник в 1960-х годах. В исследованиях без плацебо-контроля мебеверин, применяемый в обычной лекарственной форме и в форме с замедленным высвобождением, значительно улучшал контроль симптомов. В сравнительных исследованиях у пациентов с СРК мебеверин демонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой пинаверия бромид и рамосетрона. В то же время результаты плацебо-контролируемых исследований с мебеверин не столь однозначны. В недавнем систематическом обзоре, включившем 8 рандомизированных исследований, было установлено, что по клиническому улучшению и уменьшению абдоминальной боли терапия мебеверин статистически не отличается от плацебо.

Отилония бромид

Экспериментальные исследования. Как четвертичное аммониевое соединение отилония бромид слабо абсорбируется в кишечнике и практически полностью выводится в неизменном виде с калом. В экспериментальных исследованиях отилоний после перорального приема накапливался в кишечной стенке и проявлял минимальную системную абсорбцию. Механизм действия препарата комплексный и преимущественно состоит из блокирования кальциевых каналов L-типа; также отилоний связывается с мускариновыми рецепторами M1, M2, M4 и M5. Антагонизм в отношении M3-ассоциированных кальциевых сигналов в клетках крипт толстой кишки человека объясняет антисекреторное действие отилония при СРК-Д. Кроме того, отилоний проявляет антагонизм относительно NK2-рецепторов, благодаря чему не только оказывает спазмолитическое действие, но и снижает периферическую сенсорную афферентную трансмиссию в центральную нервную систему.

Клинические исследования. Эффективность отилония бромида в достижении контроля абдоминальной боли и других симптомов СРК подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании OBIS. Терапевтический эффект отилония бромида, назначаемого в дозе 40 мг 3 раза в сутки длительностью 15 нед, в отношении частоты абдоминальной боли, вздутия живота и частоты дефекаций достоверно превышал эффект плацебо. В то же время отилоний не оказывал существенного влияния на интенсивность боли, консистенцию стула и наличие слизи в кале. На протяжении 10 недель наблюдения по окончании лечения вероятность рецидива симптомов

Продолжение на стр. 42.

Таблица. Характеристики и основные результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований спазмолитиков у пациентов с СРК						
Источник	Популяции пациентов с СРК	Критерии отбора	Терапия	Доза	Длительность	Результаты
Mitchell et al., 2002	Все подтипы	Модифицированные Римские критерии III	Альверина цитрат vs плацебо	120 мг 3 раза в сутки	12 нед	Отсутствие значимой разницы по сравнению с плацебо
Wittmann et al., 2010	Все подтипы	Римские критерии III	Альверина цитрат + симетикон vs плацебо	60 мг 3 раза в сутки + 300 мг 3 раза в сутки	4 нед	Значительное уменьшение боли и дискомфорта в животе по сравнению с плацебо Большее количество пациентов, ответивших на лечение, независимо от характера стула, по сравнению с плацебо
Connel et al., 1965	Все подтипы		Мебеверин vs плацебо	100 мг 4 раза в сутки	12 нед	Преимущество в контроле симптомов СРК по сравнению с плацебо
Kruis et al., 1986	Все подтипы		Мебеверин vs плацебо vs пшеничные отруби	400 мг/сут	16 нед	Отсутствие значимой разницы по сравнению с плацебо
Enck et al., 2005	Все подтипы		Мебеверин vs плацебо vs пищевые волокна		16 нед	Частота ответа на терапию ниже, чем в группе плацебо
Everitt et al., 2013	Все подтипы	Римские критерии III	Мебеверин vs метилцеллюлоза vs плацебо ± когнитивно-поведенческая терапия с помощью веб-сайта	135 мг 3 раза в сутки 3 табл. 2 раза в сутки	6 нед	Отсутствие значимой разницы между препаратами Значительное субъективное улучшение через 12 нед в группе веб-сайта
Baldi et al., 1991	Абдоминальная боль – доминирующий симптом		Отилония бромид vs плацебо	40 мг 3 раза в сутки		Отсутствие значимой разницы в отношении абдоминальной боли, вздутия и общего самочувствия по сравнению с плацебо, но значительное уменьшение моторики сигмовидной кишки
Battaglia et al., 1998	Все подтипы	Drossman	Отилония бромид vs плацебо	40 мг 3 раза в сутки	15 нед	Значительное преимущество по сравнению с плацебо по снижению частоты боли в животе, общему улучшению оценки абдоминальной боли и дискомфорта, частоте ответа на лечение, уменьшению болезненности сигмовидной кишки, улучшению общего самочувствия, уменьшению тяжести диареи/запора, количеству опорожнений и наличию слизи в кале Более высокая эффективность в лечении диареи, но не запора
Clave et al., 2011	Все подтипы	Римские критерии II	Отилония бромид vs плацебо	40 мг 3 раза в сутки	15 нед	Уменьшение частоты боли в животе, вздутия и частоты стула, лучшая глобальная оценка пациентами по сравнению с плацебо; снижение частоты рецидивов симптомов после лечения
Awad et al., 1997	Все подтипы		Пинаверия бромид vs плацебо	50 мг 3 раза в сутки		Значительное снижение амплитуды и частоты постпрандиальных ректальных спазмов, а также спонтанного ректоанального ингибиторного рефлекса по сравнению с плацебо
Chassany et al., 2007	Все подтипы	Римские критерии II	Флороглюцинол + триметилфлороглюцин vs плацебо	62,2 мг + 80 мг 3 раза в сутки	1 нед	Значительно большее относительное уменьшение интенсивности боли и лучшая частота ответа по сравнению с плацебо; сохранение эффекта у большего количества пациентов по сравнению с плацебо
Cha et al., 2011	СРК-Д	Римские критерии III	Флороглюцинол vs плацебо	80 мг 3 раза в сутки	2 нед	Значительно лучшая глобальная субъективная оценка и уменьшение частоты стула по сравнению с плацебо

была значительно выше в группе плацебо, что может объясняться пролонгированным нахождением отилиния в стенке кишки благодаря его липофильным свойствам. Наиболее частые побочные эффекты отилиния бромид — сухость во рту, тошнота и головокружение — наиболее вероятно, обусловлены способностью препарата связываться с периферическими и центральными мускариновыми рецепторами.

Пинаверия бромид

Экспериментальные исследования. Как и отилиния бромид, пинаверия бромид является четвертичным аммониевым соединением. Благодаря низкой абсорбции в кишечнике и гепатобилиарной экскреции фармакологические эффекты препарата реализуются преимущественно в гастроинтестинальном тракте. Установлено, что действие пинаверия во многом подобно таковому блокаторов кальциевых каналов L-типа (нитрендипина, дилтиазема): он уменьшает фазу плато медленных волн, таким образом ингибируя входа кальция в клетку и предотвращая последующие сокращения. У собак и крыс пинаверий подавлял контрактильный ответ препарата толстой кишки на ацетилхолин — нейротрансмиттер холинергических нервов. Аналогичным образом пинаверий ингибировал индуцированные различными агонистами сокращения гладкомышечных клеток, изолированных из нормального и воспаленного толстого кишечника человека. На воспаленные лейомиоциты толстой кишки пинаверия бромид оказывал более выраженное действие по сравнению с никардипином и дилтиаземом — блокаторами кальциевых каналов L-типа, не селективными в отношении гастроинтестинального тракта. Этот эффект пинаверия опосредуется главным образом ингибированием входа кальция через каналы L-типа, о чем свидетельствует подавление сокращений, индуцируемых ацетилхолином и KCl, в препаратах толстого кишечника крыс.

Клинические исследования. Пинаверия бромид давно применяется в ведении функциональных расстройств кишечника; первые двойные слепые исследования препарата датированы 1977 г. Несмотря на то что эффекты пинаверия хорошо охарактеризованы у животных, изучение механизмов его действия у человека началось лишь недавно. В пилотном исследовании с участием 12 пациентов с СРК основные симптомы заболевания, такие как вздутие и расстройства стула, нормализовались с 4-го дня, а патологические паттерны толстокишечной моторики (повышенные частота и амплитуда сокращений, аритмии в активности кишечника) — с 10-го дня терапии. Влияние пинаверия бромид на моторику кишечника было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СРК, получавших препарат в дозе 50 мг 3 раза в сутки: препарат значительно уменьшал частоту и амплитуду постпрандиальных спазмов толстой кишки, а также частоту спонтанного ректального ингибиторного рефлекса. Кроме того, у больных СРК пинаверия бромид может изменять толстокишечный транзит и ответ толстой кишки на пищу, что было подтверждено с помощью рентгенографии живота после перорального приема радиоконтрастных маркеров. Клиническая эффективность пинаверия также оценивалась в клиническом исследовании IV фазы с участием 1677 пациентов с СРК, диагностированным по Римским критериям III, в котором этот препарат при комбинированном назначении с симетиконом благоприятно влиял на частоту и консистенцию стула, уменьшал интенсивность боли и вздутия при СРК-3, СРК-Д и СРК-С.

По сравнению с отилиния бромидом пинаверий обеспечивает одинаковую эффективность в уменьшении боли и в регуляции частоты опорожнений, однако отилиний обладает преимуществами в отношении снижения частоты возникновения боли. Побочные эффекты при лечении этими препаратами сопоставимы.

Пинаверия бромид считается в целом безопасным препаратом, тем не менее он не одобрен для применения у беременных. В одном из сообщений, описывающих последствия непреднамеренного назначения пинаверия 10 беременным, 9 женщин родили здоровых детей, а у 1 пациентки произошел спонтанный аборт через 1 нед после приема препарата. Многие женщины предъявляли жалобы на боль в животе и запор, связанные с приемом пинаверия.

Выводы

Спазмолитики, лишённые кардиоваскулярных эффектов, такие как альверина цитрат, мебеверин, отилиния бромид, пинаверия бромид и флороглуцинол, широко применяются в лечении СРК. Действие этих препаратов основано преимущественно на их спазмолитической активности, которая реализуется посредством ингибирования входа кальция в гладкомышечные клетки. Противоречивость результатов некоторых клинических исследований спазмолитиков может объясняться выраженным эффектом плацебо во многих случаях. Тем не менее общие результаты в целом позитивные и свидетельствуют о том, что спазмолитики регулируют расстройства гастроинтестинальной моторики и нарушения дефекации, уменьшают боль и дискомфорт в животе и обладают очень хорошим профилем безопасности.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Annahazi A., Roka R., Rosztoczy A., Wittmann T.
Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome.
World J Gastroenterol.
2014 May 28; 20 (20): 6031-43.

Новости

Две стратегии снижения массы тела

Рост распространенности ожирения представляет собой огромную проблему как в странах с высоким, так и в государствах с низким уровнем доходов населения. Хотя на сегодня не ясно, какой метод уменьшения и поддержания массы тела является оптимальным, в международных рекомендациях предпочтение отдается постепенному снижению массы тела. Связано это с мнением о том, что постепенное снижение массы тела дает пациенту время для отказа от вредных привычек, чаще всего сопровождающих ожирение.

Распространенное мнение о том, что данный подход к снижению массы тела лучше быстрого похудения, в последнее время было пересмотрено. С целью прояснения этой дилеммы было проведено двухфазное рандомизированное исследование, в котором изучалось, влияет ли степень снижения массы тела на уровень ее набора в последующем. Также было проанализировано, влияет ли уровень снижения массы тела на концентрации циркулирующих гормонов, регулирующих аппетит, и субъективные показатели аппетита. В 1-ю фазу исследования 200 пациентов с ожирением (ИМТ 30-45 кг/м²) рандомизировали в группу быстрой (12 нед) или постепенной (36 нед) программы по снижению веса с целью уменьшить массу тела на 15% от исходной. Во 2-ю фазу пациенты были проинструктированы касательно индивидуальной диеты с целью поддержания массы тела в течение 144 нед. Все пациенты регулярно консультировались у диетолога.

Результаты. 179 (89,5%) пациентов завершили 1-ю фазу исследования. Оказалось, что чаще из исследования выбывали участники программы постепенного снижения массы тела (n=18; 18%), чем участники быстрой программы (n=3; 3%).

76 (81%) из 94 участников, завершивших 1-ю фазу быстрой программы, достигли снижения массы тела на 12,5% по сравнению с 62% пациентов группы постепенного снижения (p=0,009).

К 144-й неделе 2-й фазы программы участники группы постепенного снижения повторно набрали в среднем 10,4 кг. Пациенты быстрой программы вновь набрали в среднем 10,3 кг.

Уровни 3-б-гидроксипутирата, связанного с концентрацией кетонов в крови, подавляющих аппетит, измерялись при снижении массы тела на 5 и 10% в течение 1-й фазы исследования. Оказалось, что показатели были выше в группе быстрого снижения массы тела, однако различий к концу 1-й фазы не выявлено.

Снижение уровней лептина в 1-й фазе также были более выражены в группе быстрой программы. Во 2-й фазе концентрации лептина повысились в обеих группах. К 48-й неделе они не отличались от исходных, однако были достоверно выше к 144-й неделе исследования в обеих группах. Независимо от изначального уровня снижения массы тела у пациентов, которые вновь набрали как минимум 75% сброшенного веса к 144-й неделе (n=45), отмечалось значительное повышение уровня лептина по сравнению с исходным.

Средний уровень грелина повышался после снижения массы тела и оставался высоким на протяжении всей 2-й фазы без достоверных различий между группами. Субъективные оценки уровня голода не повышались в течение 1-й фазы, в то время как к 48-й и 144-й неделе 2-й фазы они были значительно выше в группе быстрого снижения массы тела.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вопреки широко распространенному мнению при быстром снижении массы тела повторный набор веса не происходит быстрее. Данный показатель оказался сопоставимым в группах быстрого и постепенного снижения массы тела. Достижение целевого снижения массы тела на 12,5% чаще наблюдалось в группе быстрого снижения; к тому же меньшее количество пациентов выбыло из исследования именно в данной группе. Измерения уровня гормонов показали, что физиологическая адаптация к снижению массы тела является длительной и стратегии супрессии аппетита после снижения массы тела с целью предотвращения повторного набора веса могут быть весьма полезны.

www.pace-cme.org

Открытие нового заболевания, поражающего сердце и кишечник

В новой публикации в журнале Nature Genetics авторы сообщают, что обнаружено новое редкое заболевание, при котором наблюдается нарушение сердечного ритма и перистальтики кишечника.

Данная патология была названа «синдром хронического нарушения ритма предсердий и кишечника» (CAID). Причиной данного серьезного состояния является редкая генная мутация. Полученные данные показывают, что ритмические сокращения предсердий и кишечника тесно связаны с одним геном человеческого тела.

Исследователями из Канады был разработан диагностический тест для синдрома CAID. По словам авторов, он позволяет с точностью установить наличие синдрома, который характеризуется различными симптомами со стороны сердца и кишечника. Отмечается, что синдром проявляется в виде тяжелой брадикардии — в половине случаев пациентам требуется установка кардиостимулятора, часто уже в детстве. Также возникает хронический кишечный псевдообструктивный синдром, результатом чего часто является необходимость исключительно парентерального питания, а в дальнейшем — потребность в осуществлении хирургического вмешательства на кишечнике.

При анализе ДНК пациентов с сочетанием кардиальных и желудочно-кишечных симптомов авторы смогли выявить мутацию гена SGOL1. Авторы считают, что мутация в гене SGOL1 приводит к снижению протекции специфических нервных и мышечных клеток в кишечнике и сердце, вызывая преждевременное старение из-за ускоренного цикла репликации. Полученные данные свидетельствуют о неожиданной роли SGOL1 в поддержании сердечного ритма на протяжении жизни. Специфическая роль данного гена и влияние его мутации станут объектом изучения данной группы исследователей в будущем. Авторы отмечают, что понимание процессов, происходящих при описанном синдроме, поможет в определении новых терапевтических подходов и изучении значения генетических и молекулярных причин.

www.nature.com

Детское ожирение и структурно-функциональные изменения миокарда

По данным нового исследования, ожирение в детстве ассоциировано со значительными изменениями геометрии и функции миокарда, что служит признаком раннего развития потенциально повреждающих изменений в сердечной мышце. Результаты исследования опубликованы 8 октября в журнале JACC: Cardiovascular Imaging.

Целью исследования было достижение более четкого понимания взаимосвязи ожирения и структурных повреждений миокарда, которые могут влиять на механику сердечных сокращений. В исследовании приняли участие пациенты (n=61) с ожирением (возраст 13,5±2,7 года, 46% мальчики) и 40 пациентов без ожирения (в возрасте 14,1±2,8 года, 50% мальчики). Им выполнили стандартизированную 2D-эхокардиографию и 2D-спекл-трекинг. Также был взят анализ крови на биохимические показатели у детей (липидный профиль и показатели обмена глюкозы).

Результаты показали, что по сравнению с детьми и подростками без ожирения у пациентов с ожирением отмечались достоверное повышение уровня артериального давления, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также нарушения метаболизма глюкозы. В то же время показатели холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с ожирением были ниже. Кроме того, у пациентов с ожирением зафиксированы увеличение левых и правых камер сердца, утолщение стенок левого желудочка и увеличение массы миокарда левого желудочка по сравнению с детьми без ожирения. Несмотря на сравнимую фракцию выброса левого желудочка, при проведении тканевого доплерографического исследования у пациентов с ожирением отмечалось снижение пиковой систолической скорости и регионарного базосептального стрейна.

Дальнейшее исследование показало, что продольный (-18,2±2,0 по сравнению с 20,5±2,3; p<0,001) и циркулярный (-17,0±2,7 по сравнению с -19,5±2,9; p<0,001) стрейн левого желудочка у пациентов с ожирением был ниже, чем у лиц без ожирения. К тому же при ожирении отмечалось нарушение диастолической функции. В итоге показатели как циркулярного, так и продольного стрейна были независимо ассоциированы с наличием ожирения.

Авторы отмечают, что необходимо продолжить изучение данной проблемы с целью определить, являются ли выявленные изменения обратимыми при снижении массы тела, и оценить их предикторную ценность.

www.imaging.onlinejacc.org

Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Архів з 2003 року

Бактериальные инфекции и цирроз печени

По материалам монотематической конференции EASL

21 мая 2013 г. в г. Барселоне под эгидой Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) состоялась монотематическая конференция, посвященная бактериальным инфекциям (БИ) у пациентов с циррозом печени. В ходе 2-дневного мероприятия делегаты ознакомились с современными представлениями о патогенетических механизмах возникновения БИ у больных циррозом, рассмотрели возможности ранней диагностики и адекватного лечения данной патологии, а также обсудили аспекты первичной и вторичной профилактики БИ. Осознавая клиническую значимость представленной информации, эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) опубликовали ключевые положения, которые были сформированы в ходе конференции, в *Journal of Hepatology* (2014). Предлагаем нашим читателям ознакомиться с основными тезисами этой публикации.



Клиническая значимость

Приступая к изложению материала, эксперты EASL подчеркнули значимость определения БИ, которые являются одной из главных причин прогрессирования печеночной недостаточности и летальности у больных циррозом печени. Кроме того, БИ могут спровоцировать развитие гастроинтестинального кровотечения, гипертонической гипернатриемии, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности и острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне уже имеющейся хронической (ОХПН). Значительно ухудшая качество жизни пациентов, БИ обуславливают также повышение экономических затрат на лечение: увеличивается количество повторных госпитализаций, возникает потребность в приеме дорогостоящих препаратов, растет стоимость медицинских услуг.

В рекомендациях EASL отмечается, что распространенность БИ у пациентов с циррозом в 4–5 раз выше, чем в общей популяции, при этом у 25–35% таких больных уже на момент госпитализации имеет место инфицирование или же развивается на протяжении стационарного лечения. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являются спонтанный бактериальный перитонит (СБП) и инфекции мочевыводящих путей, к которым впоследствии могут присоединиться пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия. Вероятность летального исхода у больных декомпенсированным циррозом при наличии БИ возрастает в 3,75 раза, достигая 30% случаев в течение 1-го месяца и 63% случаев в течение 1 года.

Этиология

Большинство спонтанных инфекций при циррозе вызываются энтеробактериями и неэнтерококковыми стрептококками. Иногда БИ провоцируются мультирезистентными бактериями (патогенами, устойчивыми к ≥ 3 основным группам антибиотиков, включая β -лактамы). Основные мультирезистентные бактерии – это энтеробактерии, продуцирующие β -лактамазу широкого спектра действия (ESBL), неферментирующие грамотрицательные бациллы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* или *Acinetobacter baumannii*), метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинчувствительные (ВЧЭ) или ванкомицинрезистентные (ВРЭ) энтерококки. По данным последних эпидемиологических исследований, в странах Южной Европы и Азии доминируют ESBL, тогда как в США и странах Южной Америки преобладают MRSA и ВРЭ.

Патогенез

В публикации EASL перечисляются следующие ведущие патогенетические механизмы развития БИ при циррозе: патологические изменения состава и функции кишечного микробиома, нарушение кишечной проницаемости, бактериальная транслокация (БТ) и иммунологическая недостаточность (рис.).

Рассмотрев особенности количественных (синдром избыточного бактериального роста – СИБР) или качественных (дисбиоз) изменений микробиома, эксперты EASL подчеркнули, что у больных циррозом чаще развивается СИБР. На возникновение этого состояния влияют преимущественно модуляция желудочной секреции, снижение моторики тонкого кишечника, недостаток желчных кислот, антимикробные пептиды, а также портальная гипертензия. В подтверждение клинической значимости нарушения количественного состава кишечной микрофлоры эксперты привели интересный факт: у больных циррозом с сопутствующим СИБР чаще развивается СБП, чем у пациентов без СИБР.

Повышение кишечной проницаемости при патологии печени имеет место на поздних стадиях заболевания

или при возникновении септических осложнений. Барьерная дисфункция обусловлена механическим и секреторным факторами. Ослабление функции плотных контактов между эпителиальными клетками приводит к увеличению парацеллюлярного проникновения и транслокации жизнеспособных бактерий посредством трансцитоза. Одним из ключевых регуляторов, модулирующих функцию плотных контактов и ускоряющих процесс трансцитоза, является фактор некроза опухоли, концентрация которого при циррозе печени значительно возрастает. В то же время количество секретируемых медиаторов, ограничивающих непосредственный контакт кишечных бактерий с поверхностью эпителиальной клетки (IgA, липиды желчи, антимикробные пептиды),



Рис. Патогенез БИ при циррозе (по R. Jalan et al., 2014)

существенно снижается. Комбинация этих факторов приводит к нарушению барьерной функции энтероцитов и проникновению патогенных микроорганизмов внутрь клетки.

По мнению экспертов EASL, в развитии БИ немаловажную роль играет генетическая предрасположенность. Мутация генов, ответственных за строение и функционирование Toll-подобных (TLR) и Nod-подобных рецепторов (NLR), приводит к нарушению распознавания внеклеточных бактерий: не происходит активация ядерного фактора κB , не стимулируется высвобождение антимикробных белков. Измененные TLR1 и TLR2 теряют способность распознавать триацилированный липопроtein грамположительных бактерий, TLR4 – не может обнаружить липополисахарид, NOD2 утрачивает специфичность к мурамилдипептиду (компоненту клеточной стенки грамотрицательных бактерий). Одновременное носительство двух вариантов генов TLR4 и NOD2 свидетельствует о высоком риске развития СБП и является суррогатным маркером патологической кишечной проницаемости и БТ.

Огромное значение в развитии БИ отводится цирроз-ассоциированной иммунной дисфункции (цирроз-АИД), которая представляет собой иммунодефицитное состояние, протекающее на фоне персистирующей активации иммунной системы с продукцией провоспалительных цитокинов.

Цирроз-АИД приводит к изменению функции нейтрофилов, Th- и Tc-клеток, а также В-клеток памяти (CD27⁺). Одновременно с уменьшением численности мононуклеары и нейтрофилы теряют способность к фагоцитозу и мобилизации. Кроме того, при циррозе развивается ретикулоэндотелиальная дисфункция, обусловленная уменьшением количества ретикулоэндотелиальных мононуклеарных клеток и портосистемным шунтированием.

Определение органной недостаточности

Для определения органной недостаточности эксперты EASL рекомендуют воспользоваться шкалой CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment), предназначенной для определения степени дисфункции органов и прогнозирования вероятности внутрибольничной летальности у больных циррозом (табл. 1).

Продолжение на стр. 44.

Таблица 1. Шкала CLIF-SOFA						
Определение дисфункции органов/систем при помощи шкалы CLIF-SOFA						
Орган/система		0	1	2	3	4
Печень	Билирубин (мг/дл)	<1,2	≥1,2-<1,9	≥2-<5,9	≥6-<12	≥12
Почки	Креатинин (мг/дл)	<1,2	≥1,2-<1,9	≥2-<3,5	≥3,5-<5	≥5
Головной мозг	Степень ПЭ	Нет ПЭ	1	2	3	4
Коагуляция	МНО	<1,1	1,1-1,25	1,26-1,5	1,51-2,5	>2,5 или тромбоциты ≤20×10 ³ /мкл
Гемодинамика	САД (мм рт.ст.)	≥70	<70	Допамин ≤5 или добутамин, или терлипрессин	Допамин >5-≤15 или эпинефрин ≤0,1, или норэпинефрин ≤0,1	Допамин >15 или эпинефрин >0,1, или норэпинефрин >0,1
Легкие	PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
	или SpO ₂ /FiO ₂	>512	>357-≤512	>214-≤357	>89-≤214	≤89
Дефиниция наличия/отсутствия ОХПН по данным исследования CANONIC						
Степень ОХПН	Определение					
Отсутствует	- Нет органной недостаточности - Недостаточность одного органа (почки, коагуляция, гемодинамика, легкие) + креатинин <1,5 мг/дл - Только церебральная недостаточность + креатинин <1,5 мг/дл					
1	- Только почечная недостаточность - Недостаточность одного органа (печень, коагуляция, гемодинамика, легкие) + креатинин 1,5-≤1,9 мг/дл и/или 1-2 степень ПЭ - Только церебральная недостаточность + креатинин 1,5-≤1,9 мг/дл					
2	Недостаточность двух органов					
3	Недостаточность ≥3 органов					
Примечание. Дозы катехоламинов указаны в мкг/кг/мин. Области, выделенные желтым цветом, соответствуют диагностическим критериям органной недостаточности. ПЭ – печеночная энцефалопатия, МНО – международное нормализованное отношение, САД – среднее артериальное давление, PaO ₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO ₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, SpO ₂ – сатурация.						

Бактериальные инфекции и цирроз печени

По материалам монотематической конференции EASL

Продолжение. Начало на стр. 43.

Последствия БИ

Констатируя способность БИ провоцировать острую декомпенсацию у больных циррозом, эксперты EASL подчеркивают, что у одних пациентов острая БИ может привести только к декомпенсации цирроза, а у других осложниться развитием печеночной и/или внепеченочной органной недостаточности. Больные циррозом и острой органной недостаточностью относятся к высокой группе риска формирования ОХПН и внезапной смерти. По данным исследования CANONIC, при 1 степени ОХПН риск внезапной смерти составляет 22%, а при 3 степени ОХПН резко возрастает и достигает 77%.

Среди других клинически значимых последствий БИ в публикации EASL выделяют способность бактериальных компонентов инициировать чрезмерный воспалительный ответ иммунной системы организма-хозяина, что может приводить к повреждению тканей, органной недостаточности.

Еще одним возможным нежелательным последствием БИ для больных циррозом печени является развитие почечной недостаточности. Почечная недостаточность, как правило, возникает у пациентов с СБП, имеющих чрезмерный провоспалительный ответ иммунной системы. У таких больных клинические проявления почечной недостаточности фиксируют практически при разрешении инфекционного процесса на фоне проведения антибиотикотерапии.

БИ при циррозе может стать отправной точкой в развитии печеночной энцефалопатии и отека головного мозга, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и кровотечения из варикозно расширенных вен, относительной надпочечниковой недостаточности и рефрактерного шока.

Ранняя диагностика

Настаивая на необходимости ранней диагностики БИ, эксперты EASL призывают врачей сохранять бдительность в отношении выявления стертых и атипичных форм БИ. В публикации рекомендуется всех госпитализированных больных циррозом печени следует считать потенциально инфицированными до тех пор, пока не будет доказано обратное. При поступлении в стационар или ухудшении состояния госпитализированных пациентов должно быть проведено тщательное обследование с целью обнаружения возможной инфекции.

Доказано, что БИ могут индуцировать развитие системного воспалительного ответа (СВО), который диагностируют у 57-70% инфицированных больных циррозом. Однако эти показатели, скорее всего, не отражают истинную распространенность СВО в данной популяции, так как низкая частота сердечных сокращений у таких пациентов может быть обусловлена приемом β-блокаторов. В то же время СВО может быть ошибочно диагностирован у больных циррозом при отсутствии БИ из-за гипердинамического типа кровообращения, печеночной энцефалопатии, напряженного асцита, гиперспленизма, которые изменяют частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, температуру тела и количество белых клеток в крови.

Недостаточное количество чувствительных и специфических маркеров для обнаружения СВО затрудняет своевременную диагностику сепсиса у этих пациентов. В публикации EASL отмечается, что в настоящее время для выявления и оценки тяжести БИ используются новые маркеры: проницаемость кишечной стенки, состояние кишечной микрофлоры, наличие/отсутствие продуктов жизнедеятельности бактерий, концентрация белков острой фазы воспаления, функционирование клеток врожденного иммунитета, активность клеточных рецепторов, ответственных за представление эндотоксинов (табл. 2).

Лечение

Основными принципами в лечении больных циррозом и БИ являются ранняя диагностика и своевременное начало адекватной антибактериальной терапии, так как промедление в назначении антимикробного препарата ассоциировано с ростом летальности. Эксперты подчеркивают, что инициальный эмпирический выбор антибиотика должен основываться на сведениях о типе, тяжести и локализации инфекции (внебольничная, нозокомиальная, ассоциированная с проведением медицинских манипуляций), а также локальных эпидемиологических данных об антибиотикорезистентности. Золотым

стандартом терапии большинства инфекций, развившихся во внебольничных условиях, остаются цефалоспорины третьей генерации (табл. 3). Неэффективность эмпирической антибиотикотерапии обусловлена некорректным выбором антибактериального препарата, инфицированием мультирезистентными штаммами, отсроченным началом лечения. Несмотря на то что длительность антимикробной терапии при циррозе формально не исследовалась и в настоящее время окончательно не определена (за исключением СБП), минимальный срок приема антибиотиков, по мнению экспертов EASL, составляет 5 дней. Эффективность антибактериальной терапии при СБП оценивается через 48 ч от момента установления предположительного диагноза и назначения антибиотика и проявляется уменьшением количества

полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости. В случае неэффективности терапии эксперты рекомендуют заменить антибактериальный препарат. Эксперты EASL рекомендуют дополнять антибиотикотерапию внутривенным введением альбумина. Данная рекомендация основана на результатах одного открытого рандомизированного клинического исследования, в котором больные циррозом с СБП и высоким риском летального исхода получали цефотаксим и 20% альбумин. Оказалось, что дополнительное введение альбумина уменьшает вероятность возникновения почечной недостаточности и снижает уровень летальности с 29 до 10%. Этот эффект не наблюдался у пациентов с низким риском летальности (показатели общего билирубина составляли <4 мг/дл и креатинина <1 мг/дл).

Профилактика

В большинстве случаев СБП у больных циррозом развивается вследствие бактериальной транслокации кишечных грамотрицательных микроорганизмов. Исходя из этого постулата, эксперты EASL считают, что профилактические препараты должны эффективно снижать концентрацию указанных бактерий в кишечнике,

Таблица 2. Потенциальные маркеры ранней диагностики БИ

Маркер	Потенциальная польза	Недостаток
Потенциальные маркеры для ранней диагностики наличия и определения тяжести БИ		
СРБ	Может использоваться для прогнозирования развития клинически значимой БИ у больных циррозом печени без признаков явного воспалительного процесса (при пороговом значении СРБ ≥10 нг/мл) При прогнозировании вероятности возникновения сепсиса у больных циррозом печени площадь под ROC-кривой для порогового значения СРБ 24,7 нг/мл составляет 0,811	У ряда больных циррозом печени уровень СРБ остается достаточно низким, невзирая на наличие БИ. Более >14,8% пациентов с циррозом и БИ имеют исходные значения СРБ (<10 мг/л) Воспалительный процесс и БТ потенциально способны увеличивать синтез СРБ У большинства больных (62,5%) уровень СРБ может долгое время оставаться повышенным, несмотря на разрешение БИ
ПКТ	При прогнозировании вероятности возникновения сепсиса у больных циррозом площадь под ROC-кривой для порогового значения ПКТ 0,49 составляет 0,89	Воспалительный процесс и БТ способны индуцировать синтез ПКТ
СРБ и ПКТ	У больных циррозом одновременное определение СРБ и ПКТ увеличивает чувствительность и диагностическую ценность отрицательного результата в определении БИ на 10 и 5% соответственно по сравнению с СРБ	Превосходство ПКТ над СРБ в выявлении БИ и диагностике сепсиса остается спорным и до сих пор является предметом дискуссии
Потенциальные методы раннего определения патогена и установления его чувствительности к антибиотикам		
ПЦР в реальном времени	Для ранней диагностики БИ (менее чем за 6 ч); основан на выявлении ДНК бактерий и грибов непосредственно в образце крови без предшествующей инкубации и культивирования Чувствительность и специфичность при определении ДНК бактерий в асцитической жидкости у больных циррозом по сравнению со стандартным культуральным методом составляет 100 и 91,5% соответственно	Не превосходит точность культуры крови при идентификации патогенов в неотобранной популяции пациентов с подозрением на сепсис. Дорогостоящее исследование, необходимо специальное оборудование
Непосредственное определение антимикробной чувствительности	Для ранней диагностики резистентных бактерий и определения их чувствительности к антибиотикам в культуре крови или других жидких культурах. Время начала обработки результатов при непосредственном определении антимикробной чувствительности колеблется от 3,3 до 17,5 ч, тогда как при использовании стандартных методов необходимо 1-2 дня. Основан на матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации	Полученные результаты должны быть подтверждены стандартными методами. Проведение исследования не рекомендуется при подозрении на инфекцию смешанной или грибковой этиологии

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Таблица 3. Рекомендуемая эмпирическая антибиотикотерапия внебольничной и нозокомиальной БИ при циррозе печени

Тип инфекции	Внебольничная инфекция	Нозокомиальная инфекция*
СПБ, спонтанная бактериальная эмпиема, спонтанная бактериемия	Цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулановая кислота	Пиперациллин/тазобактам, или меропенем [§] ± гликопептид [†]
Инфекции мочевых путей	Неосложненная Ципрофлоксацин или котримоксазол Сепсис Цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулановая кислота	Неосложненная Нитрофурантоин или фосфомицин Сепсис Пиперациллин/тазобактам ^Δ или меропенем [§] ± гликопептид [†]
Пневмония**	Амоксициллин/клавулановая кислота или цефтриаксон + макролид, или левофлоксацин, или моксифлоксацин	Пиперациллин/тазобактам ^Δ или меропенем/цефтазидим + ципрофлоксацин ± гликопептид [†] должны быть добавлены больным с факторами риска инфицирования MRSA
Целлюлит	Амоксициллин/клавулановая кислота, или цефтриаксон + оксациллин	Меропенем/цефтазидим [§] + оксациллин, или гликопептиды [†]

Примечание. Дозы антибиотиков у больных циррозом формально не исследовались или не определялись; рекомендуется использовать стандартные дозировки.
* Рекомендуется эмпирическое лечение для инфекций мочевых путей, развившихся после проведения медицинских манипуляций, и пневмонии.
^Δ – в регионах с низкой распространенностью мультирезистентных бактерий.
[§] – для подавления ESBL-продуцирующих энтеробактерий.
[#] – ванкомицин или тейкопланин внутривенно в регионах с высокой распространенностью MRSA и ВЧЭ. Гликопептиды должны быть заменены на линезолид внутривенно в регионах с высокой распространенностью ВРЭ.
^{**} в руководствах заболевания печени рассматриваются как тяжелая сопутствующая патология при внебольничной пневмонии.
^Δ – антибиотик, активный в отношении Pseudomonas aeruginosa.

Таблица 4. Антибиотикопрофилактика при циррозе

Показание	Препарат
Гастроинтестинальное кровотечение	Сохраненная функция печени: норфлоксацин 400 мг/12 ч per os на протяжении 7 дней Прогрессирующий цирроз (не менее 2 из следующих параметров: асцит, желтуха, печеночная энцефалопатия, мальнотриция): внутривенно цефтриаксон 1 г/сут на протяжении 7 дней
Первичная профилактика СБП у пациентов с низким содержанием белка в асцитической жидкости (<15 г/л)	Норфлоксацин 400 мг/сут per os или ципрофлоксацин 500 мг/сут до трансплантации печени или смерти у больных с прогрессирующим циррозом: – Child-Pugh ≥9 баллов и уровнем сывороточного билирубина ≥3 мг/дл и/или – Почечная дисфункция (сывороточный креатинин ≥1,2 мг/дл, азот мочевины крови ≥25 мг/дл и/или сывороточный натрий ≤130 мэкв/л
Вторичная профилактика СБП	Норфлоксацин 400 мг/сут per os до трансплантации печени, смерти, разрешения асцита или улучшения функции печени до стадии компенсации

сохраняя при этом популяцию протекторной анаэробной флоры. Именно поэтому для профилактики БИ при циррозе используют норфлоксацин — плохо адсорбирующийся хинолон, селективно воздействующий на грам-отрицательные бактерии (табл. 4). В публикации EASL отмечено, что профилактический прием антибиотиков должен быть рекомендован только больным, имеющим высокий риск развития БИ: с гастроинтестинальным кровотечением, прогрессирующим циррозом и низким содержанием общего белка в асцитической жидкости, а также с отягощенным анамнезом по СБП.

У 55-66% больных циррозом с верхним гастроинтестинальным кровотечением в течение первых 5-7 дней от его начала развивается БИ. Прием системных антибактериальных препаратов (пенициллина, цефалоспори-на, хинолонов) снижает вероятность возникновения БИ на 10-20%, повышает контроль над гемостазом, способствует профилактике повторных кровотечений и увеличивает выживаемость. Золотым стандартом антибиотикопрофилактики у больных с сохраненной функцией печени является прием норфлоксацина per os (400 мг/12 ч на протяжении 7 дней). Больным, инфицированным ESBL-продуцирующими штаммами Enterobacteriaceae, показано назначение нитрофурантоина или эртапенема. В публикации EASL отмечается, что идеальным является начало антибиотикопрофилактики до проведения эндоскопического исследования или непосредственно после его завершения.

Пациенты с низким содержанием белка в асцитической жидкости (10-15 г/л), печеночной недостаточностью (сывороточный билирубин >3,2 мг/дл) и низким количеством тромбоцитов (<98 000/мм³) относятся к группе высокого риска развития СБП. По данным одного рандомизированного клинического исследования, у пациентов с циррозом и высоким риском СБП назначение норфлоксацина по сравнению с плацебо способствует снижению вероятности возникновения СБП в течение 1 года (соответственно, 7 vs 61%), гепаторенального синдрома (соответственно, 28 vs 41%; p=0,02) и улучшает 3-месячную выживаемость (соответственно, 94 vs 62%). В этой популяции больных альтернативой норфлаксацину является пероральный прием ципрофлоксацина в дозе 500 мг/сут.

Пациенты, перенесшие один эпизод СБП, имеют очень высокий риск рецидива СБП. Длительный прием норфлоксацина (400 мг/сут per os) эффективен в качестве вторичной профилактики: его применение позволяет снизить вероятность рецидива СБП в течение 1 года с 60 до 3% (при приеме плацебо с 68 до 20%). Эксперты EASL также отмечают, что пролонгированная терапия норфлоксацином может обусловить формирование штаммов бактерий, резистентных к хинолонам, триметоприм-сульфаметоксазолу. Длительный профилактический прием норфлоксацина в 2,7 раза увеличивает риск возникновения мультирезистентных бактерий и в 4 раза — инфекции, вызванной ESBL-продуцирующими штаммами Enterobacteriaceae. По мнению специалистов EASL, для того чтобы избежать

таких негативных последствий, можно заменить норфлоксацин на рифаксимин (антибиотик широкого спектра действия, неселективно воздействующий на кишечную флору), так как его назначение больным печеночной энцефалопатией не ассоциировано с риском появления мультирезистентных бактерий. В то же время, отмечают эксперты, необходимо учитывать отсутствие данных сравнительных исследований, в которых сопоставлялась эффективность норфлоксацина и рифаксими-на.

Ключевые положения

- Распространенность и тяжесть БИ у больных циррозом печени превышает таковую в общей популяции.
- БИ, вызванные мультирезистентными организмами, часто развиваются у пациентов с циррозом печени; их возникновение ассоциировано с более высокими показателями летальности по сравнению с таковыми у пациентов без сопутствующего цирроза.
- У больных циррозом печени повреждения органов-мишеней при БИ развиваются значительно чаще (вследствие измененной чувствительности), что часто приводит к ОХПН.
- Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение ассоциированы с высокими показателями летальности, особенно у больных циррозом печени с сопутствующей гипотонией.
- Дополнительное назначение альбумина к антибактериальным препаратам у пациентов с СБП снижает показатели летальности.
- Первичная профилактика СБП с использованием норфлоксацина показана пациентам с варикозным кровотечением, крайне декомпенсированным циррозом и содержанием белка в асцитической жидкости <15 г/л.
- Внутривенное введение цефалоспоринов III поколения пациентам с варикозным кровотечением улучшает показатели выживаемости.
- Прием норфлоксацина с целью профилактики рецидивов СБП снижает летальность у больных циррозом.

Подготовила Лада Матвеева



Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

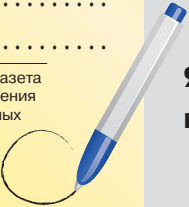
Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»



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

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

Подпись



Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

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



Сучасні можливості оптимізації результатів лікування неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у хворих похилого та старечого віку з атеросклерозом черевної аорти та мезентеріальних артерій

Збільшення частки людей похилого віку в популяції – об'єктивний процес, що відбувається в усіх розвинених країнах світу.

Сучасні дослідження свідчать, що з віком зростає кумулятивний ефект патологічних процесів, іншими словами, збільшується кількість різних захворювань в одній особі. Така поліморбідність зумовлює розвиток синдрому взаємного обтяження.

Одним з основних механізмів формування поліморбідності в похилому та старечому віці є виникнення синдрому хронічної абдомінальної ішемії (ХАІ). ХАІ – хронічне порушення магістрального й органного кровообігу в басейні черевної аорти та її непарних вісцеральних гілок, яке призводить до появи болю, функціональних, органічних і морфологічних змін в органах кровопостачання.

Вікових морфологічних та функціональних змін зазнають усі органи черевної порожнини, у тому числі печінка. Спостерігається зниження загального кровообігу органа на 20-22%, послаблення питомої перфузії тканини. Дегенеративно-дистрофічні процеси в печінковій тканині характеризуються гіпотрофією печінкових часточок, жировою дистрофією гепатоцитів, зниженням білковосинтезуючої функції.

Найчастішою причиною дифузних змін паренхіми печінки у пацієнтів літнього віку, які виявляють під час ультразвукового обстеження, є жирова інфільтрація. До формування стеатозу печінки призводять дегенеративні хвороби або хвороби, що розвиваються в похилому віці, у поєднанні з інтенсифікацією вільнорадикального окислення, а також цукровий діабет, ожиріння, дисахаридна недостатність, запальні захворювання кишечника, підшлункової залози, синдром надлишкового бактеріального росту.

Одним із частих проявів ХАІ є ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) у літніх хворих і осіб старших вікових груп відрізняється низкою особливостей. Це стосується не тільки патогенетичних і морфофункціональних, а й клінічних аспектів. Констатуючи наявність виразкового дефекту у слизовій оболонці шлунка й ДПК у літніх хворих, пояснити причини його виникнення з позицій загальновідомих і достатньо вивчених патогенетичних механізмів не завжди можливо. Вікові й інволютивні процеси слизової оболонки верхніх відділів травного тракту, наявність супутніх захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, впливають не тільки на клінічний перебіг виразкової хвороби, а й на значення етіологічних акцентів у виникненні ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих похилого віку.

Слід враховувати високу частоту прийому нестероїдних протизапальних засобів у літньому віці і пов'язані з цим гастропатії, шлунково-кишкові кровотечі. Ульцерогенну дію мають також деякі протигрибкові, протівірусні препарати. Причиною формування гастродуоденальних виразок у пацієнтів похилого віку може бути хронічна ниркова недостатність.

Деякі дослідники вважають, що розвиток виразок та ерозій у хворих старших вікових груп зумовлений порушенням кровообігу у слизовій оболонці шлунка й ДПК, а основними факторами агресії є гіпоксія, пов'язані з нею трофічні порушення слизової оболонки, зміни в судинах мікроциркуляторного русла та метаболічні порушення. Кислотно-пептичний фактор і *Helicobacter pylori* мають другорядне значення.

У лікуванні ХАІ використовують два підходи – оперативний і консервативний. Основні напрями консервативного лікування: дієта; застосування судинорозширювальних засобів (нітратів), β-блокаторів (у тому числі метопрололу, карведилолу), блокаторів кальцієвих каналів (амлодіпін); призначення симптоматичної терапії, спрямованої на зменшення структурних змін і поліпшення функціонального стану органів травлення (ферментні засоби); корекція гіпер- і дисліпідемії для зменшення прогресування атеросклерозу (препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди, статини); застосування антиоксидантних засобів; репаративні; антиагрегантної терапії, препаратів, що зменшують в'язкість крові; гіпоглікемічних засобів за наявності цукрового діабету; лікування ускладнень.

Для терапії ХАІ рекомендовано призначати також препарати аргініну гідрохлориду, наприклад Тівортін. Дані літератури свідчать про багатогранність механізмів дії цього препарату. Він чинить мембраностабілізуючий, цитопротекторний, антиоксидантний, антигіпоксичний ефекти.

Принципово важливим є те, що аргінін є субстратом для продукції NO-синтази, яка необхідна для формування оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Саме завдяки цьому Тівортін має здатність розширювати судини.

Аргінін блокує продукцію потужного стимулятора оксидативного стресу – асиметричного диметил-аргініну. Це також є підставою для того, щоб включати Тівортін у схему лікування і артеріальної гіпертензії, і порушень кровообігу в міокарді, центральній нервовій системі, легенях.

Дуже важливим і зручним для клінічної практики є те, що Тівортін посилює ефект статинів. У рандомізованому дослідженні було продемонстровано, що у хворих із гіперхолестеринемією комбінація Тівортіну із симвастатином дозволяє більш ефективно впливати на рівень тригліцеридів у сироватці крові, ніж при лікуванні симвастатином у монотерапії.

Тівортін виявився ефективним у лікуванні хронічного панкреатиту, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ХАІ. Для терапії поєднаних захворювань печінки та гастродуоденальної зони у пацієнтів похилого та старечого віку препарат раніше не застосовувався.

З огляду на наявність у наших хворих НАСГ ми звернули особливу увагу на дані літератури щодо доцільності призначення донаторів NO, зокрема L-аргініну, для лікування цієї патології. Т.М. Leung et al. (2008) в експерименті показали, що парентеральне введення L-аргініну сприяє зменшенню ступеня фіброзу печінки.

S. Ijaz et al. (2009) вивчали вплив L-аргініну на мікроциркуляцію в печінці при її експериментальному стеатозі. L-аргінін суттєво підвищував печінковий артеріальний кровообіг, печінкову мікроциркуляцію, збільшував насиченість тканини печінки киснем.

Враховуючи дані літератури, ми вирішили провести це дослідження.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування НАСГ в поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у хворих похилого та старечого віку з ХАІ.

Матеріали і методи

Нами обстежено 128 пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони в комбінації з НАСГ на тлі ХАІ. Хворі перебували на стаціонарному обстеженні й лікуванні в клініці внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца – у гастроентерологічному відділенні Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання.

Вік хворих становив ≥55 років (максимальний вік – 78 років, переважали пацієнти віком 60-70 років). Серед обстежених хворих було 69 (53,9%) чоловіків і 59 (46,1%) жінок.

Усі пацієнти мали супутні захворювання. Найчастіше це були різні прояви атеросклерозу. Так, на ішемічну хворобу серця страждали 92 (71,9%) обстежених, атеросклеротичну



Н.Б. Губергріц

енцефалопатію – 59 (46,1%), облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок – 12 (9,4%), артеріальну гіпертензію – 61 (47,7%).

До контрольної групи увійшли 30 осіб: 14 (46,7%) жінок і 16 (53,3%) чоловіків віком від 53 до 72 років, серед них 12 (40,0%) практично здорових осіб і 18 (60,0%) пацієнтів з атеросклерозом із переважним ураженням серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія). Ця патологія мала стабільний перебіг, а хворі отримували підтримуючу терапію.

Усім пацієнтам проведено безпосереднє (опитування, збір скарг, анамнез, фізикальних даних), лабораторне та інструментальне дослідження.

Ступінь вираженості суб'єктивних проявів (скарги), пальпаторної болючості оцінювали за допомогою показника середнього ступеня тяжкості (CCT) з використанням напівкількісної шкали: 0 балів – скарги відсутні; 1 бал – скарги мінімальні; 2 бали – скарги помірні; 3 бали – скарги виражені або дуже виражені.

$$CCT = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d},$$

де: CCT – середній ступінь тяжкості клінічних проявів;

a – кількість хворих з вираженістю ознаки в 1 бал;

b – кількість хворих з вираженістю ознаки у 2 бали;

c – кількість хворих з вираженістю ознаки в 3 бали;

d – кількість хворих з відсутністю ознаки.

Функціональний стан печінки оцінювали за допомогою біохімічного дослідження крові, яке передбачало визначення таких показників: рівень загального білка, білкової фракції крові (протеїнограма), активність амінотрансфераз (аланінамінотрансферази – АЛТ, аспартатамінотрансферази – АСТ), лужної фосфатази (ЛФП), гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП), рівень загального та прямого білірубину, глюкози в сироватці крові.

Вивчали вміст у крові загальних ліпідів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів, холестерину, α-холестерину. Обчислювали індекс атерогенності. Виділяли типи гіперліпідемій.

Крім лабораторного, до і після лікування проводили інструментальне обстеження: фіброезофагогастродуоденоскопію фіброендоскопом Olympus GIF Q10 (Японія). Виконували ¹³C-дихальний тест до і через 4 тижні після закінчення антихелікобактерної терапії, якщо вона була необхідна (інфрачервоний аналізатор IRIS, Німеччина).

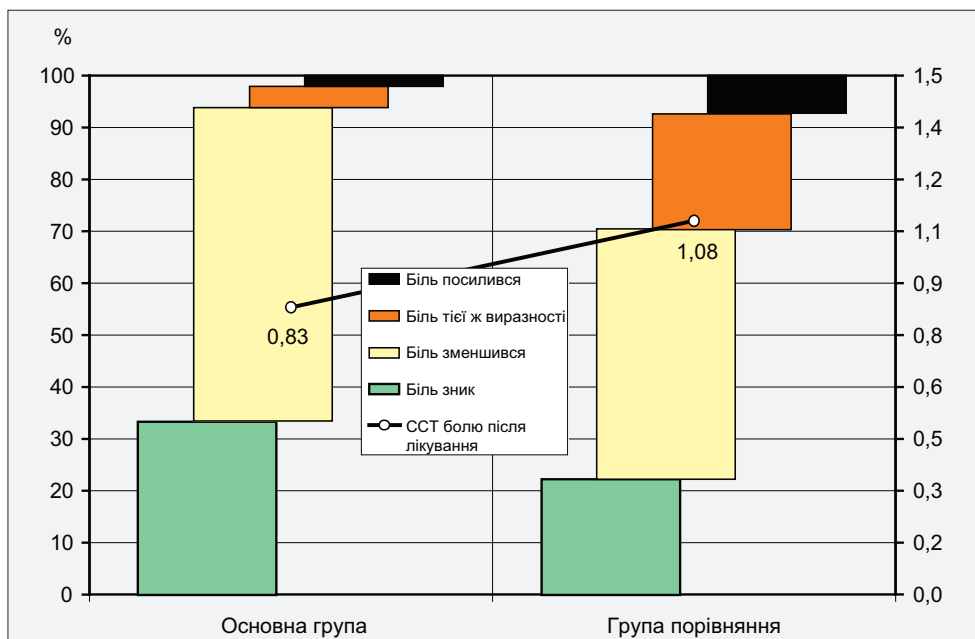


Рис. 1. Динаміка ступеня вираженості больового синдрому у процесі лікування обстежених хворих

До і після лікування для діагностики ХАІ та оцінки ефективності лікування проводили доплерографію за допомогою апарату Philips En Visor (Голландія). Визначали пікову систолічну швидкість кровотоку (Vps), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (Ved), індекс резистентності (IR) та пульсаційний індекс (PI) у черевному відділі аорти (ЧВА), черевному стовбурі (ЧС) й верхній мезентеріальній артерії (ВМА). Пацієнтів обстежували до і після лікування, причому під час кожного дослідження виконували доплерографію натще і через 30-45 хв після прийому розчину 50 г глюкози у 200 мл теплої кип'яченої води.

Усі дослідження проведено також у контрольній групі.

Хворих розподілили на дві групи: основну (62 пацієнти) і групу порівняння (66 пацієнтів). Групи були співставними за статтю, віком хворих, тяжкістю клінічних проявів і давністю захворювання, супутньою патологією.

Пацієнти групи порівняння отримували традиційне базисне лікування, яке включало пролонговані нітрати (переважно нітрогліцерину динітрат), статини (переважно аторвастатин), за наявності артеріальної гіпертензії – антигіпертензивні препарати (найчастіше інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту), у якості донатора NO і гепатопротектора – глутаргін внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів, а потім per os упродовж місяця.

Хворі основної групи також отримували пролонговані нітрати, антигіпертензивні препарати, статини. У якості донатора NO призначали Тівортін у перші 10 днів внутрішньовенно крапельно 4,2% розчин для інфузії 100 мл, а потім Тівортіну аспартат по 15 мл 2 рази на добу per os протягом місяця. Пацієнти обох груп для лікування ерозивно-виразкових змін гастродуоденальної зони у випадках виявлення інфекції *Helicobacter pylori* (Hр) отримували потрійну терапію протягом 10 днів, рекомендовану Маастріхтськими консенсусами III і IV. Хворим основної групи в якості інгібітора протонної помпи призначали рабепразол по 20 мг 2 рази на добу, а пацієнтам групи порівняння — омепразол по 20 мг 2 рази на добу. У разі відсутності інфекції Hр хворі обох груп отримували відповідні інгібітори протонної помпи в тій самій дозі упродовж 10 днів.

Пацієнти перебували під наглядом лікарів ще протягом року після виписки з клініки.

Результати

Проведення динамічного спостереження дозволило виявити низку переваг основного варіанта терапії.

Серед хворих основної групи біль зник у 16 (25,8%), зменшився – у 29 (46,8%), залишився на попередньому рівні – у 2 (3,2%), посилювався – у 1 (1,6%) пацієнта. У 14 (22,6%) хворих основної групи скарги на абдомінальний біль були відсутні і на момент госпіталізації. У пацієнтів групи порівняння відповідна частота динаміки інтенсивності болю становила 18,2% (12 хворих), 39,4% (26 хворих), 18,2% (12 хворих), 6,0% (4 хворих). 12 (18,2%) пацієнтів цієї групи під час першого обстеження не скаржилися на біль. Слід зазначити, що посилення болю в усіх випадках було пов'язано з порушенням дієти, а інколи навіть з прийомом алкоголю. У хворих основної групи ССТ абдомінального болю після лікування становив 0,83, а у пацієнтів групи порівняння – 1,08. Після додавання до терапії Тівортину і рабепразолу ССТ зменшився порівняно з початковим показником на 0,81, а у хворих групи порівняння – на 0,56. Ці результати свідчать про більш високу ефективність запропонованого нами лікування і більшу стійкість терапевтичного ефекту, незважаючи на харчову і/або алкогольну провокацію у пацієнтів основної групи (рис. 1).

Скарги на абдомінальний біль, важкість у правому підребер'ї через тиждень лікування висловлювали 40 (64,5%) хворих основної групи, тоді як у групі порівняння –

49 (74,2%) пацієнтів. Тобто, основний варіант лікування забезпечував більш швидке настання ефекту порівняно із традиційною терапією.

Ефективність основного варіанта лікування була також вищою щодо диспепсичного синдрому. Так, диспепсичні явища зникли у 23 (37,1%) хворих, зменшилися – у 37 (59,7%), залишилися на попередньому рівні – у 1 (1,6%), посилилися також у 1 (1,6%) пацієнта. ССТ диспепсичних явищ в основній групі наприкінці лікування становив 0,71, а динаміка у процесі терапії – 1,32. У хворих групи порівняння диспепсичні явища під впливом лікування зникли у 18 (27,3%), зменшилися – у 32 (48,5%), залишилися на попередньому рівні – в 11 (16,7%), посилилися – у 5 (7,5%) пацієнтів. ССТ диспепсичних явищ у групі порівняння після лікування становив 0,93, при цьому зменшення порівняно з вихідним показником досягало 1,10.

Скарги на диспепсичні явища через тиждень лікування висловлювали 47 (75,8%) хворих основної групи, тоді як у групі порівняння – 58 (87,9%) пацієнтів. Таким чином, ефект лікування в основній групі щодо диспепсії також наставав швидше порівняно з традиційною терапією.

ССТ астеноневротичного синдрому після закінчення лікування в основній групі становив 0,68, у групі порівняння – 0,81.

Субіктиричність шкіри і слизових оболонок після лікування спостерігалася у 25 (40,3%) хворих основної групи і у 35 (53,0%) пацієнтів групи порівняння.

Пальпаторну болісність, що є проявом ерозивно-виразкових змін гастродуоденальної зони, після лікування в основній групі зареєстровано у 5 (8,1%) хворих основної групи і у 20 (30,3%) пацієнтів групи порівняння. ССТ пальпаторної болісності до закінчення лікування в основній групі становив 0,86, у групі порівняння – 1,21.

Зменшення розмірів печінки при пальпації до не більше ніж 1,0 см нижче реберної дуги під впливом терапії виявлено у 34 (54,8%) хворих основної групи і у 26 (39,4%) пацієнтів групи порівняння.

До лікування інфекцію Нр було діагностовано у 44 (34,4%) хворих. 21 пацієнт увійшов до основної групи, а 23 хворих — до групи порівняння. Після проведеного лікування нами здійснено контроль наявності Нр за допомогою дихального тесту через 4 тижні після закінчення антибактеріальної терапії і прийому інгібітора протонної помпи. Під час повторного дихального тесту встановлено, що інфікування Нр зберігалося в одного хворого основної групи і у 3 пацієнтів групи порівняння. Таким чином, частота ерадикації Нр в основній групі становила 95,2%, а у групі порівняння — 87,0%. Більш високу ефективність ерадикаційної

Продовження на стор. 48.

ТИВОРТИН® Незаменимый
донатор оксида азота



СНИЖАЕТ ИНТЕНСИВНОСТЬ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Эффекты ТИВОРТИНа как донатора NO:

- повышает артериальный кровоток в печени;
- снижает венозное сопротивление в системе портальной вены;
- нормализует печеночную микроциркуляцию и лимфоотток;
- предупреждает развитие гипоксии гепатоцитов.



Эффекты ТИВОРТИНа как участника орнитинового цикла:

- обладает выраженным гипоаммониемическим действием;
- стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов;
- повышает антиоксидантную защиту печени.

www.tivortin.com

Форма выпуска:
4,2% р-р L-аргинина гидрохлорид 100 мл для инфузий
L-аргинина асартат (1 г/5 мл), р-р для титрования
флаконах по 100 и 200 мл

[illegible]

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Сучасні можливості оптимізації результатів лікування неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у хворих похилого та старечого віку з атеросклерозом черевної аорти та мезентеріальних артерій

Продовження. Початок на стор. 46.

терапії в основній групі, імовірно, можна пояснити застосуванням у якості інгібітора протонної помпи рабепразолу на відміну від омепразолу у групі порівняння.

До лікування гіперемією слизової оболонки стравоходу було виявлено у 24 хворих кожної групи. Після терапії цей симптом під час ендоскопії визначався у 9 (14,5%) пацієнтів основної групи і у 14 (21,2%) хворих групи порівняння, а ерозивний езофагіт — в 1 (1,6%) і 2 (3,0%) пацієнтів відповідно (рис. 2). Дещо більша ефективність лікування езофагіту у хворих основної групи, імовірно, також пов'язана з тим, що цим пацієнтам призначався рабепразол. Водночас результат терапії езофагіту, у тому числі ерозивного, залишався недостатнім в обох групах. Відомо, що для лікування гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби необхідний більш тривалий прийом інгібіторів протонної помпи в комбінації з прокінетиками. Крім того, слід урахувати, що пацієнти отримували нітрати з приводу ХАІ і супутньої ішемічної хвороби серця, що, ймовірно, негативно впливало на результати лікування гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби. Після закінчення дослідження ми продовжили лікування пацієнтів, у яких зберігався езофагіт.

Гіперемія слизової оболонки шлунка після лікування зберігалася у 18 (29,0%) хворих основної групи і у 27 (40,9%) пацієнтів групи порівняння. Ерозії слизової оболонки шлунка переважно в антральному і препілоричному відділах після терапії зберігалися в 1 (1,6%) хворого основної групи і у 3 (4,6%) пацієнтів групи порівняння. До лікування виразку шлунка було виявлено під час ендоскопії у 26 (41,9%) хворих основної групи і у 29 (43,9%) пацієнтів групи порівняння. Після терапії виразку шлункової локалізації зареєстровано відповідно у 4 (6,5%) і 7 (10,6%) хворих. Отже, пептична виразка шлунка зберігалася після традиційного лікування в 1,63 раза частіше, ніж на тлі запропонованої нами терапії. Комбінації ерозій і виразок шлунка після лікування не було виявлено у жодного пацієнта. Крім того, не зареєстровано випадків виразок розміром понад 10 мм у діаметрі. Більше однієї виразки шлунка зберігалася у 2 хворих, причому обидва входили до групи порівняння (рис. 2).

Набряк і гіперемію слизової оболонки ДПК після лікування було виявлено у 22 (35,5%) і 31 (47,0%) пацієнта. Ерозії ДПК після лікування спостерігалися тільки в 1 (1,5%) хворого групи порівняння. Виразки ДПК зберігалися в 1 (1,6%) пацієнта

основної групи й у 2 (3,0%) хворих групи порівняння (рис. 2).

У жодному випадку після проведеної терапії не зберігалася комбінація виразкового ураження шлунка і ДПК. Частота атрофічних змін слизової оболонки шлунка і ДПК, рубцево-виразкової деформації цибулини ДПК зберігалася на попередньому рівні і була подібною в обох групах. Частота дуоденогастрального рефлюксу зменшилася і становила 21,0% (13 хворих) в основній групі і 21,2% (14 пацієнтів) — у групі порівняння (рис. 2). Подібний результат лікування в обох групах щодо дуоденогастрального рефлюксу пояснюється тим, що хворі обох груп отримували гастрокінетики.

Динаміку біохімічних показників у процесі лікування пацієнтів двох груп представлено в таблиці.

Під впливом терапії у хворих основної групи вдалося досягти достовірного зниження рівня холестерину, суттєво знизився вміст тригліцеридів у крові. Водночас концентрація α -холестерину достовірно збільшилася. Вміст ЛПНЩ у хворих основної групи значно зменшився, знизився також індекс атерогенності. У хворих групи порівняння було досягнуто тільки достовірне збільшення рівня α -холестерину в крові. Інші показники ліпідного спектра крові у хворих групи порівняння суттєво не покращувалися.

Запропоноване нами лікування сприяло достовірному зниженню показників загального і прямого білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ. Рівень альбуміну крові збільшився достовірно, вміст γ -глобулінів у крові на тлі основного варіанта лікування знизився також суттєво. Не було досягнуто достовірних змін рівня загального білка крові, однак і до лікування ці показники перебували в межах норми.

У групі порівняння під впливом терапії достовірно знизилися показники загального і прямого білірубину. Активність АЛТ також зменшилася достовірно, а рівень АСТ, ЛФ, ГГТП під впливом терапії з додаванням глютаргину суттєво не змінився. На відміну від основної групи, не виявлено істотної динаміки показників білкового обміну.

Згідно з результатами доплерографії під впливом основного варіанта лікування було досягнуто зменшення PI і IR у ЧВА до навантаження, які при першому дослідженні були суттєво підвищені. Зокрема, під час повторного дослідження PI у ЧВА до навантаження становив $1,73 \pm 0,03$, IR — $1,21 \pm 0,02$. Ті самі індекси у ВМА залишалися достовірно зниженими. У групі порівняння спостерігалися подібні тенденції, хоча динаміка показників була не істотною. Як і під час дослідження, виконаного на момент госпіталізації хворих, більш суттєві

Показники	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=66)		Контрольна група (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Загальний холестерин, ммоль/л	11,9 $\pm$ 1,3	6,0 $\pm$ 1,1*	11,8 $\pm$ 1,5	8,4 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 1,8
α -Холестерин, ммоль/л	1,20 $\pm$ 0,12	1,73 $\pm$ 0,15*	1,18 $\pm$ 0,11	1,68 $\pm$ 0,12*	1,92 $\pm$ 0,18
Тригліцериди, ммоль/л	2,58 $\pm$ 0,34	1,40 $\pm$ 0,18*	2,55 $\pm$ 0,37	2,12 $\pm$ 0,21	1,34 $\pm$ 0,16
ЛПНЩ	55,7 $\pm$ 2,0	45,2 $\pm$ 2,2*	56,1 $\pm$ 2,3	52,4 $\pm$ 2,4	44,8 $\pm$ 2,6
ЛПДНЩ	25,2 $\pm$ 1,3	25,9 $\pm$ 1,7	25,1 $\pm$ 1,5	24,7 $\pm$ 1,9	25,4 $\pm$ 0,9
ЛПВЩ	20,4 $\pm$ 2,8	28,3 $\pm$ 2,4	19,8 $\pm$ 3,1	23,9 $\pm$ 2,7	30,7 $\pm$ 2,9
Індекс атерогенності	7,31 $\pm$ 0,59	5,12 $\pm$ 0,52*	7,28 $\pm$ 0,62	6,73 $\pm$ 0,48	3,04 $\pm$ 0,73
Загальний білірубін, мкмоль/л	28,8 $\pm$ 2,3	19,4 $\pm$ 2,0*	28,3 $\pm$ 2,3	18,4 $\pm$ 2,0*	16,4 $\pm$ 2,0
Прямий білірубін, мкмоль/л	7,0 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,4*	6,9 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,4*	2,8 $\pm$ 0,4
АЛТ, Од/л	77,1 $\pm$ 2,6	34,0 $\pm$ 2,2*	78,9 $\pm$ 3,0	36,3 $\pm$ 2,7*	26,5 $\pm$ 2,1
АСТ, Од/л	68,4 $\pm$ 2,8	30,3 $\pm$ 2,7*	67,6 $\pm$ 2,3	58,7 $\pm$ 2,8	23,1 $\pm$ 2,2
ЛФ, Од/л	249,1 $\pm$ 7,5	190,3 $\pm$ 6,4*	252,4 $\pm$ 7,1	226,3 $\pm$ 7,6	187,8 $\pm$ 9,2
ГГТП, Од/л	74,2 $\pm$ 2,5	50,1 $\pm$ 3,3*	73,8 $\pm$ 2,6	64,1 $\pm$ 3,5	40,5 $\pm$ 3,6
Загальний білок, г/л	59,3 $\pm$ 4,7	63,7 $\pm$ 3,4	58,8 $\pm$ 4,9	60,2 $\pm$ 3,7	67,4 $\pm$ 5,8
Альбуміни, %	44,1 $\pm$ 1,3	48,3 $\pm$ 1,7	44,6 $\pm$ 1,6	47,2 $\pm$ 1,4	53,2 $\pm$ 1,9
Глобуліни, %:					
α_1	2,3 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,3
α_2	7,4 $\pm$ 0,6	7,8 $\pm$ 0,4	7,7 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 0,3	8,3 $\pm$ 0,7
β	11,9 $\pm$ 1,4	13,1 $\pm$ 1,6	12,4 $\pm$ 1,2	12,8 $\pm$ 1,3	14,6 $\pm$ 1,2
γ	32,8 $\pm$ 1,9	28,6 $\pm$ 1,3	32,4 $\pm$ 1,6	29,7 $\pm$ 1,5	21,4 $\pm$ 1,1

* Зміни достовірні відносно початкових.

дані отримано щодо показників доплерографії після харчового навантаження. В основній групі вдалося досягти достовірного зниження IR у ЧВА до $0,98 \pm 0,06$, у ЧС — до $0,52 \pm 0,08$, у ВМА — до $0,72 \pm 0,03$ (у всіх випадках $p < 0,05$). У групі порівняння достовірне зниження IR після навантаження досягнуто тільки у ЧВА і ЧС (відповідно до $1,09 \pm 0,07$ і $0,74 \pm 0,03$; порівняно з дослідженням на момент госпіталізації; $p < 0,05$). У групі порівняння достовірної динаміки IR після навантаження у ВМА не досягнуто. Vps після навантаження у хворих основної групи достовірно знизилася у ЧВА і ЧС, відповідно до $1,32 \pm 0,02$ і $1,32 \pm 0,03$ м/с (порівняно з дослідженням на момент госпіталізації; $p < 0,05$). У групі порівняння показник Vps після навантаження глюкозою також знижувався, але не достовірно ($p > 0,05$).

В основній групі змінилася динаміка IR на тлі прийому глюкози. Якщо до лікування у всіх трьох судинах, що вивчалися, у хворих після навантаження IR зростав, то після лікування IR у ЧВА і ЧС знижувався, що відповідає динаміці після навантаження в контрольній групі. У ВМА такої динаміки досягнуто не було. У групі порівняння IR після навантаження знижувався тільки у ЧВА, тоді як у ЧС і ВМА цей індекс після прийому глюкози, як і до лікування, підвищувався.

У пацієнтів, які взяли участь у нашому дослідженні, через рік після виписки з клініки було проаналізовано частоту погіршення стану, тобто посилення болю, диспепсії, важкості у правому підребер'ї, а також тривалість ремісії. Виявилося, що у хворих основної групи частота погіршення стану становила $1,29 \pm 0,19$ на рік, а у групі порівняння — $3,08 \pm 0,22$ на рік ($p < 0,05$). Тривалість ремісії в основній групі — $6,74 \pm 0,38$ міс, а у групі порівняння — $2,63 \pm 0,41$ міс ($p < 0,05$).

Висновки

Лікування ерозивно-виразкових змін гастродуоденальної зони в комбінації з НАСГ у поєднанні з ХАІ із застосуванням Тівортину має низку переваг перед традиційною терапією. Встановлено, що частота зникнення і зменшення абдомінального

болю в 1,26 раза вища, а ступінь вираженості — в 1,30 раза менший на тлі запропонованого нами лікування, диспепсії — відповідно в 1,28 і 1,31 раза. І больовий, і диспепсичний синдроми піддаються основному варіанту терапії швидше. Так, після першого тижня лікування у пацієнтів, які отримували Тівортін, біль зберігався в 1,15 раза, а диспепсичні скарги — в 1,16 раза рідше, ніж у групі порівняння. Стійкість результатів основного варіанта терапії щодо абдомінального болю була вищою в основній групі (98,4%) порівняно з групою порівняння (96,0%); крім того, в останній в 1,41 раза вищим був ступінь вираженості пальпаторної болючості в епігастрії після проведеного лікування.

Зменшення розмірів печінки на тлі лікування запропонованою нами комбінацією препаратів спостерігалася в 1,39 раза частіше, ніж під впливом традиційної терапії. Частота ерадикації Hр в основній групі була в 1,10 раза вищою, ніж у групі порівняння; частіше вдавалося досягти зникнення ендоскопічних ознак гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби і хронічного гастриту. Пептична виразка шлунка на тлі загальноприйнятої терапії зберігалася в 1,63 раза частіше, ніж після запропонованого нами лікування. Застосування запропонованого нами варіанта терапії сприяло також істотному поліпшенню ліпідного спектра крові, зменшенню ступеня вираженості цитолізу гепатоцитів, холестазу, покращенню білково-синтетичної та детоксикаційної функцій печінки.

Лікування поєднаних захворювань із використанням Тівортину суттєво поліпшує кровообіг у ЧВА, ЧС, ВМА згідно з результатами доплерографії, зокрема, знижуються IR і PI у ЧВА до навантаження, IR у ЧВА, ЧС, ВМА, Vps у ЧВА й ЧС після неї (у групі порівняння динаміка недостовірною). Принциповим є той факт, що в основній групі досягнуто нормалізації динаміки IR після навантаження, тоді як традиційна терапія не забезпечувала такого результату.

Запропонований нами варіант лікування сприяв зниженню частоти погіршення стану пацієнтів протягом року у 2,39 раза, збільшенню тривалості ремісії у 2,56 раза порівняно із загальноприйнятою терапією.

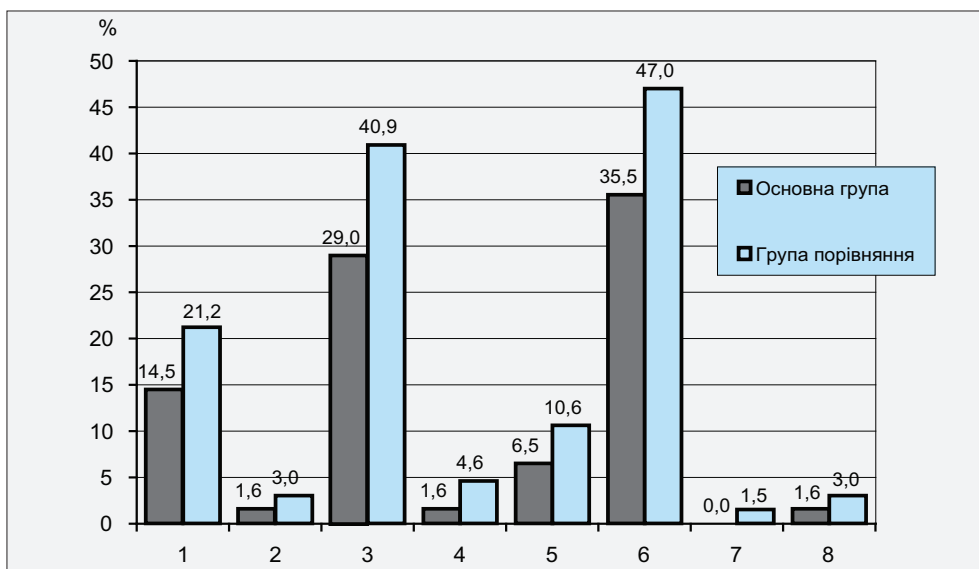


Рис. 2. Частота ендоскопічних симптомів після лікування у хворих двох груп

1 - Гіперемія слизової оболонки стравоходу; 2 - ерозивний езофагіт; 3 - набряк, гіперемія слизової оболонки шлунка; 4 - ерозії слизової оболонки шлунка; 5 - виразка шлунка; 6 - набряк, гіперемія слизової оболонки ДПК; 7 - ерозії слизової оболонки ДПК; 8 - виразка ДПК.

Пациенты с синдромом Жильбера: новая тактика ведения

В 1900 г. Николя Огюст Жильбер описал врожденную доброкачественную желтуху, названную впоследствии его именем – болезнь или синдром Жильбера (СЖ). Это один из наиболее часто встречающихся вариантов функциональных (негемолитических) гипербилирубинемий. СЖ сопровождается человека всю его жизнь, попадая в поле зрения врачей самых разных специальностей. Тактика ведения таких больных обычно вызывает много вопросов. Раньше предполагалось, что СЖ не имеет неблагоприятных последствий для здоровья и не нуждается в лечении. Однако за последние годы в представлениях о заболевании появилось много нового. Нам хотелось бы рассмотреть это на примерах клинического разбора пациентов.

Клинический случай № 1

Женщина, 23 лет, обратилась с жалобами на появление желтухи на фоне ОРВИ и приема в течение 2 дней комбинированного препарата, применяемого для лечения простуды. В препарат входит парацетамол, доза которого суммарно составила 4 г/сут.

До этого эпизоды желтухи пациентка не отмечала. Считала себя здоровой.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Из наследственного анамнеза удалось выяснить, что у деда по линии отца периодически возникала желтуха, о которой в семье говорили как о «незаразной желтухе».

Телосложение нормостеническое. Индекс массы тела (ИМТ) 22,4 кг/м². Кожные покровы – субиктеричны, склеры и слизистая оболочка полости рта – иктеричны.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени – ниже реберной дуги на 1 см по срединно-ключичной линии, безболезненный, эластичный. Селезенка не пальпируется.

В результатах исследований повышение общего (78,2 мкмоль/л) и непрямого билирубина (61,6 мкмоль/л), АЛТ (54 МЕ). Другие показатели общего анализа крови и печеночного комплекса не изменены.

Клинический случай № 2

Мужчина, 27 лет, обратился с жалобами на появление тяжести, периодические боли в правом подреберье после приема алкоголя, жирной и/или жареной пищи, повышенную утомляемость.

Считает себя больным в течение 10 лет, когда после интенсивных спортивных тренировок стал отмечать пожелтение склер, сонливость, выраженную слабость. СЖ впервые установлен в 2004 г.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

Астенизирован. Телосложение гипостеническое. ИМТ 20,6 кг/м². Кожные покровы, склеры и слизистая оболочка полости рта с легкой желтушностью.

При пальпации живота – болевые ощущения в правом подреберье. Границы печени в норме. Селезенка не пальпируется.

В результатах исследований отмечается повышение общего (52,4 мкмоль/л) и непрямого билирубина (41,3 мкмоль/л). Другие показатели общего анализа крови и печеночного комплекса не изменены.

Клинический случай № 3

Мужчина, 31 год, обратился по поводу тупой, практически постоянной боли в правом подреберье, усиливающейся после еды, ощущения горечи во рту, выраженной слабости.

Страдает гемолитической анемией. Диагноз установлен в возрасте 18 лет на основании результатов стеральной пункции, положительной реакции Кумбса, увеличения в периферической крови уровня ретикулоцитов. Периодически назначались курсы гормонотерапии. Ухудшение самочувствия отмечает после сильного стресса. Гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина не поддавалась достаточной коррекции кортикостероидами.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

Телосложение нормостеническое, ИМТ 23,8 кг/м². Кожные покровы – субиктеричны, склеры и слизистая оболочка полости рта – иктеричны. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье, край печени ниже реберной дуги на 2 см по срединно-ключичной линии, болезненный, уплотненный. Пальпируется увеличенная селезенка.

Эзофагогастродуоденоскопия: признаки анемии слизистой оболочки желудка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Размеры печени – правая доля 150 мм, левая доля 96 мм, структура неоднородная; портальная вена – 13 мм. Размеры селезенки 148×61 мм, селезеночная вена – 10 мм. Размеры желчного пузыря 100×38 мм, стенка утолщена до 3,5 мм, в просвете пузыря густая желчь, хлопья, пристеночная взвесь, конкрементов нет. Заключение: гепатоспленомегалия с начальными признаками портальной гипертензии, хронического холецистита.

В результатах исследований отмечается снижение гемоглобина (89 г/л), повышение общего (104 мкмоль/л) и непрямого билирубина (87,7 мкмоль/л). После включения в терапию фенобарбитала в дозе 3 мг/кг/сут отмечена позитивная динамика уровня показателей билирубина. Через 5 дней терапии общий билирубин составил 40,9 мкмоль/л, непрямого билирубин – 30,6 мкмоль/л.

Клинический случай № 4

Мужчина, 24 лет, беспокоит периодически усиливающаяся желтушность кожи и склер, общая слабость, эмоциональная лабильность.

Страдает абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова. Постоянно принимает пеницилламин в дозе 0,75 г/сут, витамин В₆ 100 мг/сут, метилпреднизол в дозе 8 мг/сут.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Отец пациента умер в возрасте 36 лет от цирроза печени неясной этиологии, вредных привычек не имел.

Астенизирован. Телосложение гипостеническое. ИМТ 19,6 кг/м². Кожные покровы – субиктеричны, склеры и слизистая оболочка полости рта – иктеричны.

Живот мягкий, болезненный в правом подреберье, край печени ниже реберной дуги на 2 см по срединно-ключичной линии, болезненный, уплотненный. Пальпируется увеличенная селезенка.

В результатах исследований снижение гемоглобина (108 г/л), повышение общего (76,1 мкмоль/л) и непрямого билирубина (53,3 мкмоль/л), АЛТ (48 МЕ).

УЗИ. Размеры печени – правая доля 154 мм, левая доля 98 мм, структура неоднородная; портальная вена – 14 мм. Размеры селезенки 148×63 мм, селезеночная вена – 10 мм. Размеры желчного пузыря 110×41 мм, стенка утолщена до 3,5 мм, в просвете пузыря – густая желчь, пристеночная взвесь, конкрементов нет. Заключение: гепатоспленомегалия, признаки хронического гепатита с трансформацией в цирроз печени, хронического холецистита.

Итак, у всех пациентов имеются проявления желтухи за счет увеличения содержания в крови не прямой фракции билирубина. Каждому больному были проведены лабораторные исследования для исключения сифилиса, ВИЧ, вирусных, в том числе острого гепатита в 1-м случае, первично холестатических и наследственных (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз) заболеваний печени. При этом были получены отрицательные результаты по всем маркерам в первых 3 случаях и характерные изменения для болезни Вильсона-Коновалова в 4-м – церулоплазмин крови 146 мг/л (норма 281-334 мг/л), суточная экскреция меди с мочой 382 мкг/сут (норма менее 50 мкг/сут). Исследования, касающиеся гемолитической анемии, подтвердили этот диагноз в 3-м случае.

Таким образом, в 1-м клиническом случае желтуха возникла впервые и требует уточнения. У остальных пациентов диагнозы установлены. Однако по пациенту с СЖ возникает вопрос о возможном присоединении сопутствующей гастроэнтерологической патологии. В двух последних клинических случаях следует проанализировать, почему лечение, назначенное по поводу основной патологии, не позволяет полностью купировать проявления желтухи. Возможно ли наличие СЖ у этих пациентов?

СЖ имеет высокую распространенность

До появления генетического диагноза полагали, что СЖ является редким заболеванием. В настоящее время по оценкам эпидемиологических исследований СЖ встречается от 5 до 10% в мировой популяции. Это каждый десятый житель Земного шара. По некоторым данным, количество гетерозиготных носителей может достигать 40%. Установлена высокая частота обнаружения СЖ среди населения стран Африки (до 36%), Германии (11%), Шотландии (10-13%), Испании (9%), низкая – среди азиатов (около 3%).

Среди больных СЖ преобладают мужчины (10:1).

Типичные клинические проявления и изменения лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с СЖ

В большинстве случаев СЖ выявляется у пациентов в возрасте 12-30 лет в виде постоянной или периодически появляющейся желтушности склер и кожных покровов. В этой связи при подозрении на СЖ рекомендуется проводить осмотр больного при дневном освещении. Желтушность кожного покрова и видимых слизистых оболочек становится хорошо заметной, когда уровень билирубина в сыроворотке крови достигает 43-50 мкмоль/л и выше. Как правило, интенсивность желтухи при СЖ небольшая. Максимум – иктеричность склер, слизистой оболочки рта и субиктеричность кожи. Особое внимание следует уделить выявлению окрашивания стоп, ладоней, носогубного треугольника, подмышечных впадин.

Появление или усиление желтухи провоцируется физическим или психоэмоциональным перенапряжением, голоданием, пищевыми погрешностями, интеркуррентными заболеваниями, приемом



М.Б. Щербинина

некоторых медикаментов (сульфамидов, салицилатов и др.), гиперинсоляциями. Эти эпизоды сопровождаются слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, диспепсией (дискомфорт и невыраженные боли в области правого подреберья, подложечной области). Возможно также отсутствие вообще каких-либо жалоб и/или визуальных проявлений болезни.

Размеры печени чаще всего остаются в пределах нормы либо увеличены незначительно. В лабораторных тестах повышенные билирубина в 2-5 раз (редко более) со значительным преобладанием не прямой фракции, остальные биохимические показатели крови и печеночные пробы не изменены.

При СЖ в 30% случаев повышен гемоглобин более 160 г/л, у 15% пациентов выявляется легкий ретикулоцитоз, у 12% – снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях. Вопрос о наличии скрытого гемолиза при СЖ (ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов) является темой многолетнего обсуждения.

Для диагностики СЖ применяется большое количество функциональных тестов (гипокалорийный, рифампициновый, с никотиновой кислотой и фенобарбиталом). Как пример приведем гипокалорийный тест. Ограничение пищевого рациона до 400 ккал в течение 72 ч вызывает увеличение уровня билирубина у всех людей. В случае отсутствия дефекта гена уровень билирубина редко повышается более чем на 9,6 мкмоль/л у мужчин и 4,1 мкмоль/л у женщин. Данный эффект более выражен у лиц с СЖ, при этом тест обладает большей чувствительностью у мужчин, чем у женщин.

Современные представления о патогенезе СЖ

В течение суток в организме человека образуется от 200 до 450 мг билирубина. В крови билирубин присутствует в двух фракциях – не прямой билирубин (образуется при распаде гемоглобина и ферментных систем с участием гема, не растворим в воде, но хорошо растворим в жирах, токсичен) и прямой (растворим в воде, менее токсичен, выводится из организма с желчью). Прямой билирубин образуется в печени после связывания с глюкуроновой кислотой, поэтому его также называют связанным или конъюгированным. Ключевым в этом процессе является фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФГТ). В условиях недостатка УДФГТ не прямой билирубин не может быть связан в печени, что приводит к его повышению в крови и развитию желтухи.

Недостаток УДФГТ является отличительным признаком СЖ и связан с мутациями находящегося на 2-й паре хромосом (2q37) гена UGT1A1, кодирующего фермент. У пациентов с СЖ последовательность тимидин-аденин (ТА) повторов,

Продолжение на стр. 50.

Пациенты с синдромом Жильбера: новая тактика ведения

Продолжение. Начало на стр. 49.

которая служит сайтом присоединения ДНК-зависимой РНК-полимеразы, содержит один лишний повтор ТА (7 вместо 6). В результате — экспрессия гена понижена. В гомозиготном состоянии это приводит к снижению функциональной активности фермента примерно на 30%, у гетерозиготных носителей — на 14%.

СЖ может развиваться при трансплантации печени реципиенту от донора с генетическим дефектом. У этих больных после операции выявляется изолированное повышение билирубина за счет не прямой фракции, что свидетельствует о доминирующей роли печеночной УДФГТ в метаболизме билирубина.

Генетический анализ при СЖ

В настоящее время ученые имеют возможность объективного генетического анализа, который подтверждает или не подтверждает диагноз СЖ. Материал для исследования — плазма крови. Обнаружение мутантного гена проводится путем прямой ДНК-диагностики посредством анализа промоторной области гена UGT1A1 на количество ТА-повторов. В норме (ТА)6/(ТА)6 — 6 ТА-повторов, соответствует нормальному генотипу; (ТА)6/(ТА)7 — динуклеотидная вставка (7 ТА-повторов) в гетерозиготной форме; (ТА)7/(ТА)7 — динуклеотидная вставка (7 ТА-повторов) в гомозиготной форме. 7 ТА-повторов в промоторной области гена UGT1A1 свидетельствует о снижении функциональной активности фермента УДФГТ и указывает на наличие СЖ.

Данное заболевание наследуется по аутомно-рецессивному типу. Ниже приведены некоторые варианты передачи СЖ потомству. Если оба родителя страдают СЖ, то все их дети будут больны. Если один из родителей является носителем аномального гена, а другой болен, то вероятность заболевания у ребенка будет равняться 50%. Если один из родителей — носитель, а другой здоров, то 50% детей будут являться носителями, а 50% будут здоровы. Если оба родителя являются носителями этого синдрома, то вероятность рождения больных детей будет составлять 25%, носителями будут 50%, а остальные 25% окажутся здоровыми.

СЖ в аспекте фармакогенетики

В целом группа ферментов УДФГТ участвует в метаболизме большого количества веществ: гормонов (стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы), катехоламинов, эндогенных метаболитов (желчные кислоты, билирубин), лекарств и их метаболитов, а также токсинов, включая канцерогены. В этой связи у лиц с наличием инсерции в промоторе гена UGT1A1 при приеме многих лекарственных препаратов, так называемых аглюконов, возможна манифестация СЖ. Для выявления из организма они должны, как и билирубин, соединиться с глюкуроновой кислотой, нагружая тот же самый фермент — УДФГТ, и, соответственно, вытесняя билирубин. В результате этого появляется желтуха. К слову, ингибированием процессов глюкуронизации собственными стероидными гормонами объясняют и высокую частоту распространенности СЖ среди мужчин с манифестацией заболевания в период полового созревания.

Что касается клинических исследований препаратов, для фармакологов важно различать истинную гепатотоксичность препарата и реакцию отдельных пациентов с СЖ. Так, при испытании тоцилизумаба, перспективного препарата для лечения ревматоидного артрита, у 2 из 1187 участников был высокий подъем уровня билирубина. Впоследствии оказалось, что оба пациента страдали СЖ (Lee J.S., Wang G., Martin N. et al., 2011). Это вывело препарат из под подозрения в истинной

гепатотоксичности. Другой пример — противовирусная терапия хронического гепатита С интерферонами с рибавирином. В процессе лечения подъем уровня билирубина в 17 раз был отмечен у 2 пациентов с СЖ. Отмена рибавирина привела к нормализации показателей билирубина (Deterling K. et al., 2009).

Сочетание СЖ с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто при СЖ выявляются заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей. Это обусловлено эмбриогенетическим сродством и функциональной связью между печенью, билиарным трактом и верхними отделами пищеварительного тракта, нарушением состава и реологических свойств желчи, характерных для СЖ, а также снижением детоксикационной функции печени. Установлено, что СЖ вносит существенный вклад в развитие желчнокаменной болезни (ЖКБ). В частности, исследование 2009 г., в ходе которого 198 пациентов с ЖКБ и 152 человека без таковой были обследованы генетически на СЖ с разделением (ТА)6/(ТА)6 — гомозиготы без патологии; (ТА)6/(ТА)7 — гетерозиготы по СЖ; (ТА)7/(ТА)7 — гомозиготы по СЖ. В первой группе оказалось (ТА)6/(ТА)6 — 30,0%, (ТА)6/(ТА)7 — 46,5%, (ТА)7/(ТА)7 — 23,3%, во второй (ТА)6/(ТА)6 — 48,5%, (ТА)6/(ТА)7 — 33,5%, (ТА)7/(ТА)7 — 17,8%. Таким образом, среди тех, кто имеет СЖ, с высокой достоверностью ($p=0,01$) чаще встречается ЖКБ (Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E., 2009). В 2010 г. был опубликован метаанализ, в который были включены 2816 пациентов с ЖКБ и 1617 человек без нее (Buch S., Schafmayer C., Volzke H. et al., 2010). Выяснилось, что больные с СЖ имеют высокий риск ЖКБ ($p=0,018$). При этом риск ЖКБ у мужчин увеличивается на 21,2% ($p=0,046$).

Нарушения со стороны нижних отделов пищеварительного тракта при СЖ чаще имеют функциональный характер. В литературе появились публикации о более редкой встречаемости среди пациентов с СЖ колоректального рака и болезни Крона.

Результаты диагностического поиска в приведенных клинических случаях

Наши пациенты относятся к представителям европейской популяции, следовательно, имеют высокий риск возникновения СЖ. Все участники — пациенты молодого возраста с невысокой интенсивностью желтухи за счет не прямой фракции билирубина. В каждом случае понятен фактор, провоцирующий появление или усиление желтухи с явлениями общей астенизации. В 1-м и 4-м случаях прослеживается наследственный анамнез.

Клинический случай № 1

После появления у женщины желтухи противопростудное средство, содержащее парацетамол, было отменено. Проводилась дезинтоксикационная терапия. При контрольном исследовании печеночного комплекса через 2 нед после выздоровления от ОРВИ показатели билирубина и АЛТ соответствовали норме. УЗИ органов брюшной полости отклонений не выявило.

Учитывая наследственный анамнез, женщина прошла генетическое обследование, которое подтвердило наличие СЖ — (ТА)7/(ТА)7.

Вывод: СЖ манифестировал на фоне ОРВИ и применения высокой дозы парацетамола, одним из основных путей метаболизма которого является конъюгация с глюкуроонидами в печени.

Клинический случай № 2

Пациенту проведены дополнительные исследования. УЗИ органов брюшной полости. Размеры желчного пузыря 81×28 мм, стенка утолщена до 3 мм,

содержимое — густая желчь, множественные камни, максимальный диаметр 6 мм. **Заключение:** ЖКБ, признаки хронического холецистита.

Вывод: у молодого мужчины с СЖ сформировалась ЖКБ, которая привела к усилению болевых и диспепсических проявлений.

Клинический случай № 3

Прием пациентом фенобарбитала в течение 5 дней позволил достичь снижения уровня непрямого билирубина в крови. Это может быть расценено как позитивный результат, подтверждающий наличие СЖ. Действие фенобарбитала основано на ферментативной индукции и активации фермента УДФГТ. К манифестации СЖ, вероятно, привел сильный стресс, который испытал больной.

Вывод: наличие у пациентов гемолитической анемии не исключает СЖ, а лишь утяжеляет его течение.

Клинический случай № 4

Учитывая сложность диагностического процесса и наследственный анамнез, мужчина прошел генетическое обследование, которое подтвердило наличие и болезни Вильсона-Коновалова, и СЖ — (ТА)7/(ТА)7. В данном случае имеет место постоянно повышенный уровень билирубина за счет не прямой фракции с повышением содержания их в крови и усилением желтухи в ответ на типичные провоцирующие факторы при СЖ.

Вывод: СЖ может сочетаться с другими наследственными заболеваниями. Так, описаны сочетания СЖ с синдромами Марфана, Элерса-Данло.

Особенности тактики ведения пациентов с СЖ

Таким образом, СЖ — это наследственное нарушение обмена билирубина, своевременное распознавание и коррекция которого имеет существенное значение для пациента. В случаях, представленных нами, для постановки диагноза были использованы известные клинические и лабораторные критерии. Современный этап развития медицины, сделавший возможным объективное подтверждение диагноза СЖ генетическими методами, ставит его диагностику на новую ступень. Из приведенных выше примеров видно, что даже у фенотипически (внешне) здоровых родителей может родиться ребенок с СЖ. Поэтому, если в родословной человека имеются случаи данного заболевания, рекомендуется пройти генетическое обследование на предмет мутации генов, отвечающих за развитие СЖ. По результатам анализов врач-генетик может определить, является ли человек носителем и как будет проходить наследование синдрома.

Учитывая высокую частоту СЖ в популяции, проведение генетического анализа рекомендуется также перед началом лечения с использованием лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическими эффектами. В частности, это позволяет прогнозировать риск осложнений при терапии иринотеканом у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Немедикаментозное лечение и профилактика осложнений СЖ включают устранение факторов риска: ведение правильного образа жизни (отказ от вредных привычек, правильное питание и т.п.), борьбу со стрессами (аутогенные тренировки), повышение иммунитета. Очень важной для пациента является минимизация лекарственных воздействий. В первую очередь это касается приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола, диакарба, ментола, а также целого ряда других препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ.

Эпизоды желтухи, как правило, разрешаются самостоятельно, без применения лекарственных средств. Однако, если уровень билирубина превышает 50 мкмоль/л и сопровождается плохим самочувствием, возможен прием фенобарбитала коротким курсом (1,5–2,0 мг/кг, или 30–200 мг/сут в 2 приема в течение 2–4 нед). Фенобарбитал входит в состав таких препаратов, как корвалол, барбовал, валокордин, поэтому часто применяют эти препараты (20–30–40 кап 3 р/сут в течение 1 нед), хотя эффект из-за низкой дозы фенобарбитала отмечается лишь у части пациентов. К индукторам ферментов монооксидантной системы гепатоцитов, кроме фенобарбитала, относят флуменцинол, назначаемый в дозе 0,4–0,6 г (4–6 кап) 1 раз в неделю или по 0,1 г 3 раза в день в течение 2–4 нед (в Украине не зарегистрирован). Под влиянием этих препаратов снижается уровень билирубина в крови, исчезают диспепсические явления, но в процессе лечения возникают вялость, сонливость, атаксия. В таких случаях эти лекарственные средства назначают в минимальных дозах перед сном, что позволяет принимать их длительное время.

Выведение прямого билирубина возможно с помощью усиленного диуреза, применения активированного угля или других сорбентов, адсорбирующих билирубин в кишечнике. Посредством фототерапии достигается разрушение непрямого билирубина, фиксированного в тканях, тем самым высвобождают периферические рецепторы, которые могут связать новые порции билирубина, предотвращая его проникновение через гематоэнцефалический барьер.

Доброкачественность СЖ, состоящая в отсутствии исхода в цирроз печени, не исключает усугубление явлений дисфункции желчевыведительной системы, развитие хронического холецистита и формирования ЖКБ. Это наглядно подтверждается тремя из приведенных клинических случаев. В этой связи пациентам с СЖ в индивидуальном порядке назначаются гепатопротекторы — препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), фосфолипиды, силибинин, экстракт плодов расторопши пятнистой, экстракт листьев артишока, а также витаминотерапия, особенно витамины группы В.

На наш взгляд, чтобы предотвратить или уменьшить поражение билиарного тракта на фоне СЖ, наиболее целесообразно применение УДХК. Кроме ее известных позитивных эффектов, в эксперименте на крысах было показано, что УДХК способна уменьшать чувствительность нервных клеток к поражающему действию непрямого билирубина. Так, в работе (Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D.Y., 2001) оценивали апоптоз в культуре нервных клеток (нейроны и астроциты) после инкубации с непрямым билирубином без и в присутствии УДХК. В первом варианте было отмечено повышение апоптоза клеток до 7 раз. Присутствие УДХК обеспечило защиту 60% нервных клеток в культуре, уровень апоптоза повысился чуть более 6%. Это актуальный момент, учитывая, что пациенты с СЖ имеют склонность к психосоматическим расстройствам.

УДХК используют в дозе 10–12 мг/кг в сутки. Возможно ее назначение в виде лечебного курса до разрешения процесса, например, устранения билиарного сладжа, профилактическими курсами по 3 мес 2 раза в год (весна-осень), либо в виде постоянного приема профилактической дозы 250 мг/сут однократно вечером.

В заключение необходимо отметить постепенное увеличение среди населения количества скрытых дефектов обмена, которые рано или поздно могут себя проявить. Перед учеными стоит задача создания условий для разумного и в то же время достаточно безопасного вмешательства в материальную основу наследственности с целью исправления таких дефектов. Это направление для будущих исследований.

Відтепер у пачці



Жовчогінний засіб, якому довіряють*

АЛОХОЛ Р.п. МОЗ України № UA/2355/01/01

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

*Лідер продажу в упаковках в АТС класі A05A в 2013р., згідно даних "PharmXplorer"/"Фармстандарт"

Склад: 1 таблетка містить жовчі сухої – 80 мг, порошку часнику сушеного – 40 мг, листя кропиви подрібненого – 5 мг, вугілля активованого – 25 мг.

Показання для застосування. У складі комплексного лікування: хронічного холециститу; дискінезії жовчного міхура; постхолецистектомічного синдрому; атонічного запору; неускладненого холестерозу жовчного міхура. **Має протипоказання.** Перед застосуванням обов'язково проконсультуватися з лікарем та прочитати інструкцію.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Упаковка. По 5 блістерів у пачці, по 10 таблеток у блістері; по 10 або 50 таблеток у блістері.



www.bhfz.com.ua

ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ»

03680, м. Київ, вул. Миру, 17

(044) 204-41-23 (консультації)

(044) 406-03-08 (аптека)

В.М. Чернова, к.м.н., старший научный сотрудник отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

Неблагоприятные факторы среды обитания современного человека и токсические поражения печени

Влияние экологических факторов на жизнедеятельность организмов неоспоримо. Практически все химические вещества в той или иной степени оказывают вредное воздействие на человеческий организм, причем важным является уровень их присутствия в окружающей среде. Соли тяжелых металлов, пестициды и гормоны, биологически активные добавки, нитраты, антибиотики – все это реалии жизни современного человека. В результате проявляются различные заболевания пищеварительной системы, происходит ухудшение усвоения пищевых веществ, снижение защитных сил организма, ускорение процессов старения и общее токсическое воздействие на организм. Органом-мишенью при таком токсическом влиянии чаще всего становится печень, которая выполняет основную детоксикационную функцию.

Пути проникновения токсических агентов в организм человека могут быть различными – ингаляционный, парентеральный или внутренний. Вне зависимости от пути попадания этих агентов в организм развивается патологический процесс в печеночной ткани. В настоящее время эта проблема приобретает все большую актуальность в связи с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением их продукции во все сферы жизни человека, злоупотреблением суррогатами алкоголя.

Тяжелые металлы

Соли тяжелых металлов содержат сельскохозяйственные инсектициды и гербициды, различные промышленные соединения, лекарственные препараты. Проникая в организм человека через слизистые оболочки, кожный покров, вдыхание отравленного воздуха, с продуктами питания, тяжелые металлы очень легко всасываются из пищеварительного тракта, поступают в кровь, транспортируются во все жизненно важные органы и депонируются в них. Причем чаще всего это довольно длительный процесс. Самое большое количество солей тяжелых металлов концентрируется в печени, откуда они элиминируют крайне медленно. Они нарушают течение многочисленных биохимических реакций в различных органах. Самые опасные отравления приводят в первую очередь к тяжелым поражениям печени. Резко нарушенные дезинтоксикационные функции печени и выведения из организма вредных продуктов обмена веществ приводят к общему тяжелому состоянию всех систем организма.

Наиболее часто отравления у человека вызывают такие элементы, как свинец, ртуть, висмут, медь, кадмий, сурьма, таллий. Клиническая картина отравления солями тяжелых металлов складывается из симптомов поражения ряда органов и систем. Желудочно-кишечный тракт поражается более чем у 90% больных. Общими симптомами для всех отравлений солями тяжелых металлов являются металлический вкус во рту, тошнота, рвота, боли при глотании по ходу пищевода, боли в животе, гиперемия зева и задней стенки глотки. Наблюдается диарея, в тяжелых случаях возникают пищеводно-желудочно-кишечные кровотечения. Кроме поражения печени обнаруживаются хроническая почечная недостаточность, поражение нервной системы, двигательные расстройства, различные нарушения чувствительности. При этом отравление тем или иным металлом имеет свои специфические особенности.

В первые дни после отравления ртутью часто доминируют симптомы со стороны пищеварительного тракта. Пациенты жалуются на металлический вкус во рту, жжение в полости рта, глотке, появление тошноты и рвоты, диареи. Наблюдается увеличение лимфатических узлов, в следующие часы и дни усиливаются симптомы со стороны пищеварительного тракта. Они могут возникать и в том случае, когда яд поступил в организм не пероральным путем. На 3-5-е сутки появляется ртутный стоматит. Возникают сильные боли в полости рта, а также по ходу пищевода при тяжелых отравлениях. Объективно могут

отмечаться местные явления: выраженный отек губ, слизистой оболочки рта, надгортанника. Больные глотают с трудом. Язвенный процесс может локализоваться в полости рта, пищеводе, желудке и тонком кишечнике. Клинически нередко отчетливо выступают проявления ожогового шока. В рвотных массах имеется примесь желчи и крови. У больных часто бывают мучительные кишечные колики и кроваво-слизистые испражнения. Уже в первые сутки интоксикации наблюдается частая повторная рвота и понос, что приводит к значительному обезвоживанию организма, гемолизу эритроцитов, явлениям ацидоза. При отравлении солями ртути наблюдается кровоточивость десен и на 2-3-и сутки появляется темная кайма сернистой ртути на деснах и губах. В случае отравления препаратами ртути отмечается развитие атрофических изменений в паренхиме печени, что обнаруживается в виде нарушений ее основных функций. Ртуть оказывает влияние также на нервную систему, что проявляется тремором конечностей, судорогами, психическим перевозбуждением. При прогрессировании патологического процесса в нервной системе развивается выраженный астенический синдром, полиневрит и даже энцефалопатия.

Свинцовые отравления длительное время могут иметь скрытое течение. Поскольку свинец является политропным ядом, при определенных условиях он вызывает ряд патологических явлений со стороны многих органов и систем. Основными симптомами поражения системы крови следует считать анемию, нарушение порфиринового обмена, выраженный ретикулоцитоз, появление большого количества эритроцитов с базофильной зернистостью. Воздействие свинца на нервную систему проявляется довольно рано признаками астеновегетативного синдрома (головная боль, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, бессонница, снижение памяти, повышенная потливость, брадикардия). При тяжелом отравлении могут возникнуть явления свинцовой энцефалопатии в виде гемипарезов, гиперкинезов, неодинаковой ширины зрачков, нистагма, расстройств речи, а на высоте свинцовой колики иногда появляются приступы эпилептиформных судорог.

Со стороны желудочно-кишечного тракта свинцовая интоксикация проявляется так называемой свинцовой коликой, для которой характерны схваткообразные боли в животе выраженной интенсивности, что может служить поводом для ошибочной госпитализации в хирургические стационары и оперативных вмешательств у пациентов со свинцовым отравлением. Появление на внутренней поверхности щек свинцовой каймы указывает на процесс выделения свинца и образование сернистого свинца под влиянием сероводорода, находящегося в полости рта. У женщин отравление свинцом вызывает нарушение менструального цикла, а в период беременности – внутриутробную гибель плода или преждевременные роды.

Соли металлического мышьяка, проникающие в организм человека при вдыхании производственной пыли, приводят к раздражению слизистых оболочек верхних дыхательных путей, носа, глаз, что приводит к кровохарканью, насморку, слезотечению.

У больных начинают выпадать волосы, ломаются ногти, на коже проявляется фурункулез, дерматит, экзема. Поражение печени является постоянным синдромом при отравлении мышьяксодержащими веществами и соединениями тяжелых металлов и выявляется уже в ранний период развития интоксикации. Симптомы вовлечения в патологический процесс печени далеко не всегда выступают отчетливо, потому что они затушевываются обычно почечными и другими явлениями. В начале отравления наблюдаются увеличение печени в размерах и болезненность ее при пальпации. О поражении паренхимы органа свидетельствуют повышенные уровни аминотрансфераз и развитие холестаза, как внутрипеченочного, так и внепеченочного. Известны единичные случаи, когда острое отравление мышьяксодержащими соединениями и солями тяжелых металлов характеризовалось в основном поражением печени и входило в клиническую картину токсического гепатита. Чаще поражение печени сочетается с возникновением выраженных клинических явлений со стороны почек, иногда нарушению функции почек может предшествовать симптоматика, указывающая на поражение печени. Признаки почечной недостаточности часто манифестируют на 4-6-е сутки отравления, хотя могут появляться и в более ранние сроки. Наиболее характерными синдромами острого отравления мышьяковистым водородом следует считать гемолиз, почечную и печеночную недостаточность и гипоксию, другие клинические явления при острой интоксикации не имеют ведущего значения. Исход интоксикации мышьяковистым водородом определяется вначале степенью гемолиза, а в последующем – функциональным состоянием почек.

Отравления сурьмой и кадмием характеризуются кожными изменениями, которые проявляются трещинами кожи, воспалением слизистой оболочки ротовой полости, головной болью, снижением аппетита, расстройством стула, что приводит к значительной потере массы тела.

В установлении диагноза отравления солями тяжелых металлов помогает тщательно собранный анамнез жизни пациента, наличие профессиональных вредностей, установление особенностей среды обитания больного, анамнеза болезни и течения патологического процесса.

Принцип лечения всех отравлений различными видами тяжелых металлов практически одинаков. В первую очередь требуется прекратить поступление поражающего элемента в организм. Необходимо обеспечить пострадавшему обильное питье, проведение форсированного диуреза, что позволит почкам усиленно элиминировать отравляющие вещества. Целесообразно назначение энтеросорбентов. При отравлении солями тяжелых металлов показано обильное промывание желудка через зонд с введением 5% раствора унитиола (200-300 мл) в начале и после этой процедуры. Унитиол является универсальным антидотом. Он эффективно устраняет симптомы отравления ртутью, свинцом, висмутом, медью и другими тяжелыми металлами. Показана инфузионная терапия (коллоиды, кристаллоиды, глюкоза). В дальнейшем используют симптоматическое



В.М. Чернова

коррекционное лечение пострадавших органов, в частности, для коррекции функциональных нарушений печени используются гепатопротекторы различного механизма действия.

Биодобавки

Неотъемлемой частью жизни современного человека стали биологически активные добавки, которые в последние годы приобрели большую популярность и распространенность. Прежде всего, следует помнить о том, что пищевые добавки не являются лекарствами, а могут служить лишь дополнением к пищевому рациону, призванному обеспечить организм питательными веществами. Наиболее безопасными являются пищевые добавки, содержащие съедобные растения и витамины, так как в них входят вещества, к которым организм хорошо адаптирован. Активная реклама убеждает, что все пищевые добавки безопасны как пищевые продукты, и поэтому их можно принимать без ограничений, в любых сочетаниях и длительный период времени. Однако следует знать, что имеются данные о серьезных побочных эффектах, которые приводят не только к прогрессированию патологического процесса, но и к летальным исходам. Так, отмечены поражения кожи и печени, вызванные применением экстракта растения кава-кава, используемого для улучшения настроения и борьбы с депрессией. В настоящее время средства на основе кава-кава уже запрещены в Великобритании. Осторожность следует проявлять в отношении препаратов, содержащих лекарственные растения, особенно трав китайской медицины. Такие препараты нежелательно принимать сразу в больших дозах и длительный период времени. Китайские травы, которые лежат в основе некоторых пищевых добавок, содержат аристолохиевую кислоту, которая является растительным токсином. В данный момент ряд стран запретили ввоз трав, содержащих аристолохиевую кислоту. Так, были запрещены пищевые добавки, в состав которых входит эфедра. Причиной запрета стали побочные эффекты после приема эфедры, такие как тремор, бессонница. В России эфедра по-прежнему входит в состав многих пищевых добавок для похудения и препаратов для спортсменов. Безопасные травы также могут обладать побочными эффектами или иметь противопоказание при тех или иных заболеваниях. Так, препараты гинкго не рекомендуются принимать перед операциями, так как они влияют на свертывающую систему крови и способны усиливать кровотечение, а зверобой и бергамот повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению, что может привести к фотодерматиту.

Лекарственные поражения печени

Среди этиологических факторов риска развития токсических поражений печени особая роль принадлежит нерациональной фармакотерапии. Согласно статистическим данным только от побочных эффектов применения медикаментозных средств в мире ежегодно страдают 1 млн человек, причем в 180 тыс. случаев именно негативное побочное действие лекарств является непосредственной причиной летального исхода. Токсические поражения печени, обусловленные приемом лекарственных препаратов, представляют собой определенную диагностическую сложность: иногда на фоне длительной терапии они протекают бессимптомно. В данном случае речь идет о хронической интоксикации. Значительный компенсаторный антитоксический резерв органа нивелирует негативное влияние токсичных метаболитов. Однако детоксикационная способность значительно снижается, если воздействию вредных факторов подвергается пациент с заболеванием печени или перенесший его в прошлом. Тяжесть течения и выраженность симптоматики обычно являются дозозависимыми.

К лекарственным препаратам, применение которых наиболее часто приводит к поражению печени, относятся изониазид, ранитидин, ципротерона ацетат, метформин, фенитоин, троглитазон, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, диклофенак).

Токсические поражения печени описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов. Острые токсические поражения печени вызывают следующие потенциально гепатотоксичные препараты: амиодарон, лабеталол, метилдопа, статины, антикоагулянты из группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, туберкулостатические препараты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метотрексат, флуоксетин, орлистат, галотан, соли золота. Хронические токсические поражения печени могут вызывать метилдопа, месалазин, нитрофурантоин, аминазин, амиодарон, анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн и фибраты, если лечение данными препаратами продолжается на фоне острых гепатотоксических нарушений.

К редким, но серьезным осложнениям лекарственной терапии относится фульминантная печеночная недостаточность, внезапно развивающаяся у практически здоровых лиц и требующая в большинстве случаев срочной трансплантации органа. Она описана при применении более 40 лекарственных средств, включая такие широко применяемые препараты, как парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин.

Клинико-морфологические проявления токсических поражений печени весьма многообразны. В настоящее время выделяют три основные группы токсических поражений печени: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Мишенью токсического воздействия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналы (холестаз) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки). Токсические поражения печени включают повреждения паренхимы, которые в виде функциональных нарушений (индукции микросомальных ферментов, гипербилирубинемии) могут приводить в итоге к некрозу или апоптозу. К другим гепатотоксическим последствиям приема лекарственных препаратов относятся следующие проявления: формирование стеатоза в виде острых жировых изменений и стеатогепатита, холестаз, гранулематозные изменения, нарушения сосудистой системы

печени (расширение синусоидных капилляров, пурпурный гепатит, нецирротическая портальная гипертензия, обструкция венозного оттока из печени, узелковая регенераторная гиперплазия, синдром Бадда-Киари), а также опухоли печени (гемангиома, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гемангиосаркома).

Токсичность препарата может проявляться избирательным поражением сосудов печени, которое характеризуется тромбозами эфферентных печеночных венул, центрлобулярными некрозами, нарушением оттока крови, развитием цирроза и печеночной недостаточности. Избирательное поражение эндотелия может вызвать применение циклофосфида, азатиоприна, мелфалана, этопозида. Фиброгенез чаще всего бывает индуцирован цитостатиками (в первую очередь метотрексатом), витамином А и другими ретиноидами.

Особое внимание следует обратить на побочное токсическое действие растений на печень. Использование валерианы, дубровника, комбучи, карликового дуба, чистотела, александрийского листа при определенных условиях может спровоцировать развитие гепатита. Применение Melissa болотной, шлемника и стеблелиста может обусловить некроз гепатоцитов. Назначение препаратов на основе экстрактов растений категорически противопоказано при гепатитах и других заболеваниях, сопровождающихся печеночной недостаточностью.

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих феноменом «первого прохождения» через печень. Большинство ксенобиотиков захватывается неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками.

Вследствие как прямого токсического действия лекарственных средств, так и идиосинкразической реакции возникает гепатоцеллюлярный некроз. Истинными гепатотоксинами являются четыреххлористый углерод, фосфор, хлороформ и соединения золота. При внутривенном введении высоких доз тетрациклинов также может развиваться фульминантная некротическая реакция гепатоцитов. Медикаментозный гепатит может проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения. Клинически он характеризуется острым началом с фебрильной лихорадкой, ознобом, полиморфной кожной сыпью, зудом, артралгией, анорексией и тошнотой. В более поздний период усиливается желтушность кожных покровов и слизистых, потемнение мочи, увеличение размеров печени и появление ее болезненности. Часто поражаются другие органы и системы, в частности почки, что выражается различного рода нарушениями их функции вплоть до развития острой почечной недостаточности.

Многие лекарственные средства, такие как изониазид, метилдопа, индометацин, диклофенак, фенитоин, галотан, могут вызывать идиосинкразические токсические поражения печени. Механизм развития идиосинкразической реакции на препараты до настоящего времени остается неясным. Наиболее изученными являются токсические поражения печени при применении изониазида и галотана. Изониазид вызывает повышение активности аминотрансфераз примерно у каждого пятого пациента. Истинный гепатит встречается у 1-2% больных и может приводить к летальному исходу. В случае продолжения применения изониазида хронический гепатит прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени.

Общие подходы к лечению токсических поражений печени

Лечение токсического поражения печени должно быть комплексным. На всех этапах необходимо устранить действие этиологического агента (прекратить прием препаратов, вызвавших патологические изменения в печени). На ранних этапах в сочетании с полноценной диетой этого достаточно для полного обратного развития процесса и восстановления печени.

Общие принципы лечения токсических гепатитов — это детоксикация, заместительная терапия, назначение гепатопротекторов. Основными методами детоксикации организма являются плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемо- и энтеросорбция, переливание плазмозамещающих растворов, форсированный диурез (применяются по показаниям в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности). При хроническом токсическом гепатите фармакологическое воздействие направлено на восстановление нарушенных обменных процессов в печени, обогащение гликогеном и обратное развитие жировой дистрофии. В легких случаях заболевания лекарственную терапию можно не проводить (устранение этиологического фактора уже является методом этиопатогенетического лечения). Необходимо исключить тяжелый физический труд, интенсивную инсоляцию. Большое значение имеет пищевой рацион. Обычно из него исключают употребление спиртных напитков, копченостей, острых приправ и рекомендуют диетическое питание. Диету назначают для нормализации метаболизма в печени за счет сбалансированного поступления в организм белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Диета должна содержать адекватное количество белка из расчета 1 г на 1 кг массы тела; употребление жира ограничивается до 80-90 г, рекомендуются полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения, содержащие линолевую и линоленовую кислоты; ограничиваются продукты с содержанием углеводов (до 300-400 г) и потребление поваренной соли. Пища должна быть богата витаминами группы В, С, Р.

Гепатопротекторы

В центре медикаментозной терапии на всех этапах и при всех формах токсического поражения печени применяются гепатопротекторные препараты. Гепатопротекторы стабилизируют гомеостаз печеночной паренхимы, активизируют внутриклеточный обмен веществ и работу ферментных систем печени, подавляют перекисное окисление липидов и разрушение клеточных мембран, связывают свободные радикалы, стимулируют синтез белка и регенеративно-репаративные процессы.

Применение эссенциальных фосфолипидов, являющихся высокоочищенным экстрактом бобов сои и основным компонентом клеточных мембран, восстанавливает их целостность. Это приводит к нормализации функции мембран и повышению их текучести, активации мембранных ферментов и увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов, уменьшению активности цитохрома P450 2E1 и обратному развитию жировой дистрофии.

Из растительных гепатопротекторов чаще всего используют препараты расторопши пятнистой, содержащей силимарин. Силимарин обладает способностью подавлять оксидативный стресс — он взаимодействует со свободными радикалами в печени, трансформируя их в менее токсичные соединения. В мембранах гепатоцитов осуществляются основные процессы биологической трансформации, поэтому стабилизация клеточных мембран, которая достигается благодаря биохимическому взаимодействию с силимарином, определяет нормализацию функции

печени. Антигепатотоксическое действие силимарина обусловлено его способностью конкурентно связываться с рецепторами к соответствующим токсинам в мембранах гепатоцитов. Известны и такие эффекты силимарина, как иммуномодулирующий, противовоспалительный, регенераторный.

При токсических поражениях печени, сопровождающихся холестазом, целесообразно назначение препаратов урсодезокси-холевой кислоты, что приводит к уменьшению в энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот (тем самым предупреждается их токсическое воздействие на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков), а также снижает аутоиммунность процесса. Препараты применяются в дозе 10-15 мг/кг до разрешения холестаза, в дальнейшем показано длительное лечение в поддерживающих дозах.

При лечении токсических поражений печени патогенетически оправданным считается назначение препаратов аминокислот — основного структурного материала для синтеза белков клеточных мембран, рецепторов, ферментов, пептидных гормонов и других биологически активных соединений. Например, аргинин — условно незаменимая аминокислота, которая участвует в процессе ядерного и цитоплазматического биосинтеза, играет важную роль в поддержании азотистого баланса, выведении избыточного азота, регуляции иммунологических реакций, является структурным компонентом ряда ферментов и гормонов. Благодаря участию аргинина в нейтрализации аммиака повышается детоксикационная функция печени, уменьшается накопление метаболитов лекарств в печени. Кроме этого, аминокислота аргинин является предшественником оксида азота — мощного эндогенного вазодилатора, поэтому аргинин оказывает антиоксидантное действие, улучшает микроциркуляцию и улучшает портальный кровоток, ускоряя таким образом выведение конечных токсинов.

С хорошим клиническим эффектом может быть применен адеметионин. Средняя его доза в сутки составляет 1600 мг; так как эффект дозозависим, в тяжелых случаях допустимо назначение в дозе 3200 мг в сутки.

Таким образом, лечение пациентов с токсическим поражением печени является сложной клинической задачей. Успех в лечении пациента будет зависеть от правильного патогенетически обоснованного выбора протектора гепатоцитов, которые смогли бы устранить основные виды расстройств функционирования печеночной клетки. Выбор гепатопротекторного препарата должен осуществляться в зависимости от ведущего клинического симптомокомплекса, от степени тяжести патологического процесса, с учетом психоэмоционального статуса больного. Всем практикующим врачам в случаях непонятного и особо упорного течения некоторых заболеваний следует помнить о возможности хронических поражений печени солями тяжелых металлов и позднем проявлении симптомов такого отравления. Необходимо больше усилий направлять на поиск и ликвидацию источников загрязнения среды свинцом, ртутью, сурьмой и кадмием. Нужно создать безопасные и общедоступные средства для предупреждения хронических отравлений тяжелыми металлами у тех, кто живет на территориях, загрязненных свинцом, ртутью и другими тяжелыми металлами. Профилактическое применение препаратов тиосульфата натрия или унитиола окажет свое позитивное действие. И еще при назначении лекарственной терапии необходимо помнить, что лекарственные препараты являются ксенобиотиками и подвергаются в большинстве случаев метаболизму в микросомальной системе патологически измененных гепатоцитов, создавая дополнительную нагрузку. Поэтому фармакотерапия должна быть строго обоснована.

Список литературы находится в редакции.



РІАБАЛ

Як заново народився!

ЗНОВУ
НА ПОЛИЦЯХ!



Скорочена Інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: прифінілію бромід; 1 таблетка містить прифінілію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магію стеарат, натрію кроскармеллоза, еритритин (Е 127); оболонка: Intrasol Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з лускулою поверхню, вкриті плівковою оболонкою, розклався кольсру. 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, жовчонкаміяній 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 дисменорейі, протипрекращення. Підвищена чутливість до прифінілію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінілію 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 (припинення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого соляного розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливі виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акomodації, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зменшенні дози або після відміни препарату.

Р. н.: № UA/2908/03/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Купирование абдоминального болевого синдрома у пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта

Абдоминальный болевой синдром (АБС) – одно из наиболее частых проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Длительно сохраняющийся АБС способен значительно снизить качество жизни больных, ограничивая их повседневную и профессиональную активность. Эффективное купирование боли является одной из первоочередных задач практикующего врача в лечении хронических заболеваний ЖКТ: дисфункции билиарного тракта, хронического холецистита и панкреатита, гастродуоденита, функциональных заболеваний желудка и кишечника.

АБС обусловлен, как правило, висцеральной болью, которая вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и отражает как органическое повреждение органов, так и функциональные расстройства. Ноцицептивный АБС связан с поражением тканей вследствие воспаления, ишемии, травм и других деструктивных процессов. Нейропатический вариант АБС развивается при функциональных заболеваниях органов пищеварения и тесно связан с нарушением двигательной функции и висцеральной гиперчувствительностью (М.Ю. Степанов, 2009).

Традиционно для купирования абдоминальной боли применяются спазмолитики, которые ослабляют или ликвидируют спазм гладких мышц внутренних органов – непосредственную причину боли. Терапевтический эффект спазмолитиков связан с нормализацией мышечного сокращения: расслабление гладкомышечной клетки приводит к снижению тонуса и улучшению кровоснабжения стенки полого органа, при этом также снижается внутриполостное давление, как следствие – уменьшаются болевые ощущения (А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, 2008; Т.А. Крючко и соавт., 2010).

Современные спазмолитические средства разделяют на миотропные, нейротропные и препараты смешанного действия (Т.А. Крючко и соавт., 2010; Е.В. Лукьянчук, 2011).

Миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин) воздействуют непосредственно на гладкомышечную клетку, блокируя внутриклеточную фосфодиэстеразу IV типа. В результате происходит накопление циклического аденозинмонофосфата, нарушение взаимодействия актина и миозина, что в конечном итоге обеспечивает расслабление гладкомышечной клетки.

Нейротропные спазмолитики нарушают процесс связывания нейромедиатора ацетилхолина с М-холинорецепторами, расположенными на поверхности нервных и гладкомышечных клеток. Блокада нервно-мышечного импульса приводит к снижению тонуса и расслаблению гладких мышц. Эта группа препаратов включает блокаторы М-холинорецепторов природного и синтетического происхождения.

В настоящее время известно 5 видов мускариновых рецепторов, при этом их концентрация в различных органах и системах существенно варьирует. В ЖКТ находятся все 5 видов мускариновых холинорецепторов, а в нервно-мышечных синапсах локализируются преимущественно М₃- и М₄-холинорецепторы, которые тормозят передачу импульса на сокращение мышечного комплекса. Избирательная блокада того или иного вида М-холинорецепторов определяет селективность фармакологического средства (М.Ю. Степанов и соавт., 2009). Неселективная блокада М-холинорецепторов сопровождается большим количеством побочных эффектов: наряду со спазмолитическим эффектом неселективные М-холинорецепторы (преимущественно растительного происхождения) вызывают тахикардию, сухость во рту, паралич аккомодации и мидриаз, повышение внутриглазного давления; редко могут спровоцировать атонию мочевого пузыря с задержкой мочи, при длительном парентеральном введении – атонию кишечника (А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, 2008).

В связи с этим высокая селективность М-холинорецепторов – ключевое требование, предъявляемое наряду с выраженной спазмолитической активностью, быстрым наступлением терапевтического эффекта, продолжительным действием, доступностью, наличием форм для перорального применения, минимальным количеством побочных эффектов и противопоказаний к их назначению.

Одним из современных высокоселективных М₃-холинорецепторов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, является препарат Риабал (прифиния бромид). Выборочно блокируя М₃-холинорецепторы, препарат делает их нечувствительными к ацетилхолину, который образуется в парасимпатических постганглионарных нервных окончаниях. Это приводит к снижению тонуса гладкомышечных волокон пищевода, кишечника, желчного пузыря и его протоков, мочевыводящих путей и матки, а также к уменьшению секреции соляной кислоты, пепсина, снижению внешнесекреторной активности поджелудочной железы.

Учитывая механизм действия прифиния бромида, назначение данного лекарственного средства обоснованно при хроническом болевом синдроме, ассоциированном со спазмом и гиперперистальтикой при хроническом гастрите, дуодените, воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника, дискинезии желчного пузыря и его протоков. Сочетание спазмолитического и антисекреторного эффектов позволяет рекомендовать препарат больным хроническим панкреатитом (ХП), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Препарат применяют при рвоте и дисменорее, а также перед проведением эндоскопического и рентгенографического исследований желудка и кишечника. Являясь четвертичным аммониевым соединением, Риабал не проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат выпускается в нескольких лекарственных формах – парентеральной (раствор для инъекций), таблетированной и в виде сиропа для детей раннего возраста. Для обеспечения точности дозирования лекарственного средства форма в виде сиропа снабжена пипеткой-дозатором. Риабал в форме сиропа разрешен к применению у детей с первых дней жизни.

Сегодня накоплен значительный клинический опыт применения Риабала в лечении заболеваний, сопровождаемых хроническим АБС, как у взрослых, так и у детей. На базе Харьковской медицинской академии последипломного образования (Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, 2008) было проведено исследование эффективности препарата Риабал у пациентов с ХП. Под наблюдением находились 23 пациента с ХП с рецидивирующим болевым синдромом, из них – 17 мужчин и 6 женщин в возрасте от 21 до 64 лет. Всем пациентам на фоне диетотерапии назначали базисную терапию: ферменты (минимикросферические), антиоксиданты, дезинтоксикационные и противовоспалительные средства. Болевой синдром в виде опоясывающей приступообразной боли различной интенсивности наблюдался у всех исследуемых, что явилось показанием к применению спазмолитических средств. Риабал назначали при выраженном болевом синдроме парентерально по 15 мг/2 мл внутримышечно 2 р/сут, затем при уменьшении боли – 1 р/сут с последующим переходом на пероральный прием препарата по 1 таблетке (30 мг) 2 р/сут до прекращения боли. У 5 (21,7%) больных болевой синдром был умеренной интенсивности, поэтому Риабал назначали по 2 мл внутримышечно 1 р/сут на фоне базисной терапии с последующим переходом на пероральный прием по схеме. Курс лечения составил 15 сут.

Согласно результатам исследования, включение Риабала в базисную терапию больных ХП уже через 3–4 сут обеспечивало уменьшение интенсивности болевого синдрома у 18 (78%) пациентов, получавших препарат внутримышечно. К концу лечения болевой синдром выраженной интенсивности был полностью купирован у 12 (66,6%) больных из 18. У 4 (22,2%) пациентов боль значительно уменьшилась, у 2 (11%) зарегистрировано незначительное уменьшение боли. Эти больные продолжили прием Риабала по 1–2 таблетке в 1–е сутки

на амбулаторном этапе до полного прекращения боли. Диспепсический синдром был менее выраженным у 57% пациентов. Астеноневротический синдром уменьшился в результате лечения у 50% больных, полностью исчез у 17%. У всех пациентов улучшились сон, аппетит, настроение, что в сочетании с исчезновением и/или уменьшением боли способствовало повышению качества жизни больных ХП и расширило их социальную адаптацию.

В другом исследовании сравнивали эффективность Риабала и дротаверина гидрохлорида у пациентов с АБС на фоне ХП (Ю.М. Степанов, Л.М. Шендрик, И.А. Васильева, 2009). У пациентов, получавших Риабал, на 5-й день лечения интенсивность боли с выраженной сменялась на минимальную и исчезла на 6-й день в отличие от пациентов группы сравнения, у которых боль на 5-й день носила умеренный характер, минимальные болевые явления сохранялись сроком до 8 дней. У 27 (90%) пациентов основной группы, применявших Риабал, эффективность препарата определялась как отличная и только у 3 (10%) больных – как хорошая. Больные группы сравнения, принимавшие дротаверина гидрохлорид, оценили эффективность препарата как отличную в 73% случаев, как хорошую – в 27%. Отказов от лечения вследствие нежелательных явлений в обеих группах больных не зарегистрировано.

На базе кафедры детской гастроэнтерологии Харьковского института усовершенствования врачей и Харьковской детской клинической городской больницы № 19 проведено исследование эффективности Риабала у детей с различными гастроинтестинальными заболеваниями (В.М. Савво, В.М. Белоусов, Н.А. Можаяева, 2007). В исследовании приняли участие 46 детей с АБС на фоне хронического гастродуоденита (n=18), с эрозивным поражением двенадцатиперстной кишки (n=8), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (n=4), хроническим холецистохолангитом (n=2), дискинезией желчевыводящих путей (n=6), хроническим колитом (n=8).

У всех пациентов Риабал применяли в комплексном лечении основного заболевания в возрастных дозах. Болевой синдром удалось купировать у подавляющего большинства (23–76,5%) больных на 2–е – 3-и сутки, хотя болезненность при пальпации в эпигастрии сохранялась до 5–6-го дня. У части (4–13,3%) больных с язвенным поражением луковицы двенадцатиперстной кишки жалобы на боль в животе сохранялись в течение 4–5 сут, болезненность при пальпации исчезла лишь к 7–8-му дню от начала лечения. У 3 (10%) детей имело место сочетание основного заболевания с хроническим холецистохолангитом, у 1 из них был диагностирован вторичный панкреатит. Жалобы на боль у этих детей сохранялись в течение 4 дней. Клиническая эффективность препарата была высокой у больных с нарушением моторики как верхних, так и нижних отделов пищеварительного тракта (у 8 пациентов с хроническим колитом). По результатам исследования, Риабал зарекомендовал себя как высокоэффективный универсальный препарат, который оказывает спазмолитическое действие на ЖКТ и желчевыводящую систему, обладает болеутоляющим действием и нормализует моторно-эвакуаторную функцию органов. Побочных явлений отмечено не было, переносимость препарата хорошая. Имеющиеся на сегодня данные позволяют рекомендовать препарат Риабал к применению в педиатрической практике, в частности в детской гастроэнтерологии.

Таким образом, современная схема лечения хронической абдоминальной боли включает назначение спазмолитика не только с целью устранения симптомов (боли), но и в качестве патогенетического лечения. Современный селективный М₃-холинорецептор Риабал способствует расслаблению гладких мышц пищевода, желудка, кишечной стенки, сфинктера Одди. Препарат обладает самостоятельным антисекреторным эффектом, что позволяет использовать его в комплексном лечении ХП, хронического гастрита и дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют в пользу эффективности и безопасности препарата Риабал как у взрослых, так и у детей.

Подготовила Мария Маковецкая



Тактика ведения больных после хирургического лечения воспалительных заболеваний кишечника

Одну из наиболее серьезных и до настоящего времени не решенных проблем в современной гастроэнтерологии представляют воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – неспецифический язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Обе патологии характеризуются тяжелым прогрессирующим течением, наличием жизнеугрожающих осложнений и высокой летальностью. В основе лечения больных ВЗК лежит терапевтическая тактика с использованием современных лекарственных соединений – производных 5-аминосалициловой кислоты, системных и топических стероидов, иммуносупрессоров и препаратов биологической терапии, которые позволяют достичь и сохранить ремиссию заболеваний на продолжительный период у подавляющего большинства пациентов с ЯК и БК. Хирургическое вмешательство остается крайней мерой, к которой приходится прибегать в 28,4% случаев ВЗК и более чем у половины больных с тяжелым, осложненным течением устойчивых к консервативной терапии форм заболевания. Ведение пациентов после операций также представляет собой сложную терапевтическую задачу.

Хирургическому лечению подлежат гормонзависимые и гормонрезистентные формы ВЗК в случае неэффективности биологической терапии или невозможности ее проведения, кишечные осложнения ЯК (перфорация кишки, токсическая дилатация, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

Основным способом хирургического лечения ЯК в прошлом веке была колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы по Бруку. На смену этой тактике за последние 30 лет пришел новый восстановительно-пластический способ хирургического лечения заболевания – колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА). Данный вид операции позволяет обеспечить возможность контролируемой дефекации полужидкой или жидкой консистенции через задний проход со средней частотой от 4 до 8 раз в сутки с суточным объемом каловых масс около 700 мл, что в 3,5 раза превышает соответствующий объем у здоровых лиц. Совершенствование способа хирургического лечения позволило существенно улучшить качество жизни данной категории пациентов.

Восстановительные вмешательства с формированием ИАРА проводятся в 2 или 3 этапа. Двухэтапная операция состоит из колопроктэктомии, формирования ИАРА, петлевой илеостомии по Торболлу. На втором этапе проводится закрытие илеостомы. Трехэтапная операция начинается с субтотальной резекции ободочной кишки, илеостомии по Торболлу. Далее на втором этапе производится проктэктомия с формированием ИАРА, а затем на завершающем этапе осуществляется закрытие илеостомы. Именно этому методу хирургического лечения отдается предпочтение, поскольку субтотальная колэктомия позволяет значительно уменьшить интоксикацию, обусловленную колитом, восстановить метаболизм, улучшить общее состояние пациентов, провести дифференциальную диагностику ЯК и БК на основе изучения операционного материала. Такой вид хирургического вмешательства проводится в случае тяжелой атаки ЯК у пациентов, не ответивших на консервативное лечение, или если пациент принимает 20 мг преднизолона в течение более 6 нед.

В исключительных случаях, при наличии у больного ЯК колоректального рака, проводится субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза.

Послеоперационные осложнения у больных ЯК

К наиболее частым осложнениям хирургического лечения ЯК с формированием ИАРА относится паучит (в англоязычной литературе pouchitis) – воспалительный процесс тонкокишечного резервуара, частота возникновения которого составляет от 13 до 50%. По данным исследований R.D. Hurst и соавт. (1996),

риск развития паучита является максимально высоким в первый год или два после закрытия илеостомы. По результатам исследований R.E. Lovegrove и соавт. (2006), этот риск продолжает расти при более длительном наблюдении таких больных.

К основным предикторам развития паучита относятся большая протяженность поражения и фульминантное течение ЯК, тромбоцитоз в предоперационном периоде, наличие внекишечных проявлений, в частности первичного склерозирующего холангита. Существенно повышают вероятность возникновения данного осложнения прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гормонов; ряд генетических факторов. Курение является протекторным фактором развития хронического паучита, но в то же время при курении значительно повышается риск формирования острого воспаления тонкокишечного резервуара.

Воздействие бактериального антигена в условиях нарушенного иммунного ответа при ЯК является триггером развития паучита. Однако у некоторых пациентов илеит может быть связан с такими этиологическими и патогенетическими факторами, как *Clostridium difficile*, цитомегаловирусная инфекция, прием НПВП, ишемия и др.

Основными клиническими симптомами паучита являются учащение дефекаций, в том числе жидкими каловыми массами, спастические боли в животе, недержание стула (может быть самостоятельным симптомом) и тенезмы. В редких случаях возможны лихорадка и внекишечные проявления. Выделение крови не характерно и, как правило, возникает при воспалении сохраненной слизистой оболочки прямой кишки.

Диагностика паучита у пациентов с клиническими симптомами заболевания проводится с помощью эндоскопического исследования с обязательным взятием биоптата слизистой оболочки резервуара для последующего гистологического исследования. Желательно провести тотальную эндоскопию резервуара до приводящей петли подвздошной кишки. Однако следует помнить о том, что у больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для резервуароскопии вместо колоноскопа предпочтительнее использовать фистулоскоп.

К эндоскопическим признакам паучита относятся диффузная эритема, отек и зернистость слизистой оболочки, спонтанная и контактная кровоточивость, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобок не свидетельствуют об обязательном наличии резервуарита. Взятие биоптатов должно осуществляться из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над резервуаром. По линии анастомоза забор биопсийного материала не производится. Гистологические признаки неспецифичны, включают признаки острого воспаления с полиморфноядерной

лейкоцитарной инфильтрацией. На фоне воспаленной слизистой обнаруживаются крипт-абсцессы и изъязвления.

Паучит характеризуется осложненным течением с развитием абсцессов, свищей, стеноза резервуаро-анального анастомоза. В редких случаях у пациентов с дисплазией слизистой или раком толстой кишки, выявленным при гистологическом исследовании операционного материала, полученного при колэктомии, развивается аденокарцинома резервуара.

Для лечения паучита применяют антибактериальные препараты, которые снижают количество бактерий, индуцируют всасывание короткоцепочечных жирных кислот в просвете резервуара, уменьшают степень лейкоцитарной инфильтрации и атрофию ворсинок собственной пластинки слизистой оболочки. В терапии первой линии используется ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки или метронидазол в дозе 15-20 мг/кг/сут. Курс лечения составляет 14 дней. Оба препарата обладают одинаковой эффективностью, однако предпочтительнее использование ципрофлоксацина ввиду меньшего количества побочных эффектов по сравнению с метронидазолом. Ректальное введение метронидазола в суппозиториях в дозе до 150 мг/сут также продемонстрировало эффективность, однако с учетом изменения анатомии анального канала и потенциальной трудности введения суппозитория или клизм топические антибиотики следует использовать лишь в случае неудачного применения системных агентов.

Альтернативой фторхинолонам и метронидазолу в случае антибиотикорезистентности к данным препаратам являются амоксициллин/клавуланат в дозе 875 мг/125 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, доксициклин 200 мг/сут, тетрациклин 1000 мг/сут, эритромицин 4 г/сут, тинидазол 1000 мг/сут, рифаксимин 2000 мг/сут.

В случае, если после использования резервных антибиотиков не наступает клиническая ремиссия, назначаются топические стероиды внутрь. По данным открытых исследований, при приеме будесонида в дозе 9 мг/сут в течение 8 нед клиническая ремиссия достигается у 60-72% пациентов.

У многих пациентов возникает потребность длительных и часто повторяющихся курсов антибактериальной и стероидной терапии. С целью преодоления стероидозависимости в качестве альтернативы для долгосрочного использования стероидов для достижения ремиссии пациентам могут быть назначены иммуномодуляторы: азатиоприн 2,5 мг/кг/сут и 6-меркаптопурин 2,5 мг/кг/сут. В отдельных сообщениях продемонстрирована эффективность ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин А и такролимус, для лечения хронического воспаления илеоанального резервуара. Применение циклоспорина до проведения колэктомии существенно уменьшало риск развития паучита.



І.Э. Кушнир

В недавних исследованиях сообщалось об эффективности инфликсимаба у пациентов с хроническим паучитом, не отвечающих на лечение антибиотиками и топическими стероидами, а также с осложненными свищевыми формами заболевания.

Одновременно с системной терапией проводится местное лечение с применением микроклизм с гидрокортизоном 100 мг/сут, ректальных форм месалазина 1,5 г/сут, клизм 4 г/сут, пены 1-2 г/сут.

У больных ЯК, прооперированных с наложением ИАРА, может развиваться функциональное расстройство – синдром раздраженного резервуара (СРР). Клиническая симптоматика СРР полностью напоминает таковую при паучите, однако при проведении эндоскопических и гистологических исследований воспалительных-деструктивных изменений слизистой оболочки отсутствуют. СРР чаще встречается у пациентов, принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлении у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции.

Лечение СРР включает общие мероприятия, к которым относятся диетические рекомендации, психотерапевтическая поддержка больных и снятие у них напряжения. В их пищевом рационе ограничивают содержание продуктов, богатых грубоволокнистой клетчаткой (в частности, сырых овощей и фруктов), исключают кофе, молочные продукты и алкогольные напитки, стимулирующие перистальтику кишечника. Режим питания дробный – 5-6 раз в день. Рекомендуются супы, приготовленные на воде, слабом обезжиренном мясном или рыбном бульоне, с хорошо разваренными крупами, вермишелью, мелко нарезанными овощами; белые сорта мяса (курица, индейка, кролик), телятина в отварном или тушеном виде; рыба нежирных сортов (судак, щука, треска, навага) в запеченном или отварном виде. Овощи и зелень – в вареном и протертом виде, паровое овощное суфле из протертых овощей. Сладкие сорта ягод и фруктов (кроме дыни, арбуза, абрикоса и сливы) в виде протертых компотов, киселей, желе, муссов и различных соков; печеное яблоко, груша, варенье и джем из сладких сортов ягод и фруктов; при хорошей переносимости в ограниченном количестве (до 150 г) можно употреблять в сыром виде клубнику, сладкие спелые яблоки и груши. В качестве гарниров или основного блюда используется рисовая, гречневая, овсяная, манная и другие крупы в протертом виде; вермишель, лапша, мелкие макароны – в супах, гарнирах и запеканках. Кисломолочные продукты – кефир, ряженка, простокваша,

йогурт, свежеприготовленный творог (лучше кальцинированный), натуральный, в виде творожной массы, творожных паровых пудингов.

Медикаментозная терапия СРР включает использование антидиарейных препаратов из группы агонистов опиатных рецепторов (лоперамид 4-8 г/сут). Благодаря способности связываться с опиатными рецепторами стенки кишечника с последующим ингибированием высвобождения ацетилхолина и простагландинов, которое приводит к снижению пропульсивной двигательной активности кишечника и увеличению времени транзита его содержимого, а также антисекреторному эффекту, способности повышать тонус анального сфинктера и таким образом уменьшать частоту и выраженность позывов к дефекации лоперамид считается препаратом первой линии в лечении СРР.

Существенная роль в терапии СРР отводится трициклическим антидепрессантам (доксепин в суточной дозе 75-150 мг) и ингибиторам обратного захвата серотонина (флувоксамин в суточной дозе 150-200 мг), которые позволяют значительно уменьшить выраженность симптоматики и улучшить качество жизни больных.

Для коррекции синдрома избыточного бактериального роста используются неабсорбируемые антибиотики: рифаксимин в суточной дозе 800-1200 мг.

Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки является еще одним потенциальным осложнением ИАРА. Лечебные мероприятия включают ректальное применение месалазина в виде свечей по 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальных кортикостероидов.

С целью скрининга колоректального рака пациентам группы высокого риска (оперированным по поводу дисплазии или аденокарциномы на фоне ЯК, больным первичным склерозирующим холангитом) целесообразно проводить контрольные эндоскопические исследования (резервуароскопию) с биопсией слизистой оболочки не реже 1 раза в 2 года.

В случае сохранения отключенной прямой кишки или прямой и сигмовидной кишки возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колектомии не проводились; эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина, преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Оперативное лечение и послеоперационное ведение больных БК

Виды хирургических вмешательств при БК зависят от тяжести течения заболевания и локализации поражения. В настоящее время абсолютными показаниями к операции служат следующие состояния: перфорация; перитонит; абсцессы; кишечная непроходимость, тяжелое кишечное кровотечение, токсический мегаколон, вовлечение в процесс мочевых путей (компрессия мочеточника, кишечно-пузырные свищи), злокачественные новообразования.

Относительными показаниями к оперативному лечению БК являются резистентность к медикаментозному лечению, стероидная зависимость, хроническая кишечная обструкция, наличие тонко-толстокишечных, кишечно-пузырных, кишечно-кожных и перианальных свищей.

Подавляющее большинство оперативных вмешательств при БК проводят по поводу обструкции различных участков пищеварительного тракта. Основными видами хирургического лечения являются стриктуропластика, сегментарная или субтотальная резекция участка кишки.

При наличии отдельных стриктур тонкой кишки, по длине не превышающих

10 см, создающих препятствие продвижению кишечного содержимого, производится стриктуропластика по Гейнеке-Микulich. При более длинных стриктурах выполняется стриктуропластика «бок в бок», при которой кишке придают U-образную форму и накладывают широкое соустье между брыжеечными частями кишки (по Финнею или Джабулею). Целью обходного анастомоза является снижение риска дальнейшего прогрессирования стеноза. В большинстве случаев пациент с БК подвергается в среднем 3-15 процедурам стриктуропластики. Повторное выполнение данного оперативного вмешательства после осуществления первой манипуляции требуется через 40 мес в 13-20% случаев, а через 54 мес — практически в 50% случаев. Данный вид оперативного лечения рекомендуется проводить в качестве альтернативы резекции.

В дальнейшем больные, подвергшиеся стриктуропластике, нуждаются в продолжении поддерживающей медикаментозной терапии с целью достижения и сохранения ремиссии заболевания и предотвращения рецидива стеноза.

В питании пациентам следует избегать избыточного употребления волокнистой пищи, к которой относятся яблоки, кожура томатов, кожура перца, зеленый салат, капуста, спаржа, шпинат, свекла, цитрусовые, продукты из цельного зерна, орехи, семечки, грибы, сухофрукты, кожура и семечки фруктов, грибы, огурцы. Индивидуально допустимый объем пищи для каждого больного со стенозирующей формой БК должен определять опытный врач-гастроэнтеролог или диетолог с учетом степени стеноза, анатомической зоны стенозирования кишки и ряда других условий. Существенно снизить риск развития кишечной непроходимости можно путем полного отказа от овощей либо употребляя их (а также фрукты) очищенными от кожуры.

Медикаментозная терапия проводится с помощью иммуносупрессоров (азатиоприна, 6-меркаптопурина). Эффективность месалазина, системных и топических стероидов в замедлении развития или профилактики послеоперационного рецидива БК не доказана. Применение азатиоприна в дозе 2,0-2,5 мг/кг/сут или 6-меркаптопурина в дозе 1,5 мг/кг/сут способно поддерживать ремиссию заболевания в течение по меньшей мере 4 лет. Следует помнить о развитии тяжелых побочных реакций в виде лейкопении и тромбоцитопении при приеме данных препаратов, поэтому еженедельно в течение первого месяца терапии, а в последующем не реже 1 раза в 3 мес необходим мониторинг общего анализа крови. На фоне приема производных тиопурина у 3-15% пациентов развивается панкреатит, поэтому в комплексном лечении используются ингибиторы протонной помпы (пантопразол, рабепразол) и микрогранулированные полиферментные препараты.

В последних исследованиях показана эффективность инфликсимаба для профилактики послеоперационных клинических и эндоскопических рецидивов после выполнения илеоцекальной резекции. Рекомендуется внутривенное капельное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг каждые 8 нед. Такой режим применения препарата способствует длительному заживлению слизистой оболочки, что является основным критерием эффективности терапии при БК.

Послеоперационные осложнения у больных БК

К наиболее тяжелым и трудным для курации гастроэнтеролога осложнениям при обширных резекциях тонкой кишки при БК относится синдром короткой кишки (СКК). Данный симптомокомплекс развивается у больных в результате

хирургического удаления большей части тонкой кишки и наложения анастомоза между высокими отделами тонкой кишки и толстым кишечником. В результате нарушения физиологического процесса пищеварения развиваются тяжелые клинические симптомы, проявляющиеся расстройством переваривания (мальдигестией) и всасывания (мальабсорбцией). Удаление более 50% тонкой кишки приводит к тяжелой трофологической недостаточности, дефициту микроэлементов и гиповитаминозу, нарушению микробного пейзажа организма.

Клиническая симптоматика СКК и ее тяжесть зависят от объема операции и анатомического места ее проведения. При обширной резекции (более 100 см) заболевание характеризуется крайне тяжелым течением и проявляется стойкой диареей, значительным нарушением обмена веществ, выраженной трофологической недостаточностью, сопровождающейся потерей массы тела более 10 кг, развитием дегидратации, наличием безбелковых отеков, остеопороза и эндокринной недостаточности, психическими и неврологическими нарушениями. При частичной резекции (менее 100 см) проксимальных отделов тонкой кишки клинические симптомы менее выражены, поскольку оставшаяся часть тонкого кишечника берет на себя роль удаленной. Больных беспокоят боли в животе неопределенной локализации, метеоризм, постоянная диарея, стеаторея, однако выраженного снижения массы тела не наблюдается.

Основной задачей консервативного лечения СКК является коррекция метаболических расстройств. В первую очередь проведение адекватной коррекции водно-электролитных нарушений, кислотно-щелочного баланса и обеспечение нутритивной поддержки путем парентерального и энтерального питания сбалансированными диетами.

При благоприятном течении послеоперационного периода и быстром восстановлении функций кишечника целесообразен максимально быстрый переход (с 2-3-го дня) на полное энтеральное питание с использованием стандартных полимерных сбалансированных смесей для зондового и перорального питания в сочетании с блюдами хирургических диет. Постепенно (в течение 7-10 дней) количество блюд естественной пищи расширяется, объем вводимых энтеральных смесей снижается в среднем на 100 мл в день. Рекомендуется частое питание до 5-6 раз в сутки, небольшими порциями (не более 350-400 г на прием). Разрешаются жидкие протертые каши из рисовой, гречневой и овсяной крупы, сваренные на мясном бульоне или на воде с добавлением 1/4 части молока, слизистые крупяные супы на овощном отваре; слабые обезжиренные мясные бульоны с манной крупой; паровой белковый омлет, яйца всмятку; паровое суфле или пюре из нежирного мяса или рыбы; компот из сухофруктов, кисель ягодный жидкий, отвар шиповника с сахаром, чай с лимоном и сахаром. Запрещаются любые плотные и пюреобразные блюда, цельное молоко, сметана, виноградный и овощные соки, газированные напитки.

После обширных резекций кишечника переход от полного парентерального к естественному питанию должен осуществляться более медленно, в течение нескольких месяцев, и включать длительный этап парентерального питания, позволяющий восстановить белково-энергетический дисбаланс. В качестве основных препаратов для заместительной терапии используются 5% раствор глюкозы, декстроза, жировые эмульсии. Для коррекции гипопропротеинемии вводятся смеси аминокислот.

Переход на нормальное пероральное питание должен осуществляться постепенно, в течение многих месяцев. Длительность переходного периода определяется сугубо

индивидуально. Введение новых продуктов в рационы лечебного питания производить в строгой зависимости от индивидуальной переносимости больных. Рекомендуются диета с повышенным содержанием белка (до 135 г/сут), углеводов и умеренным количеством жира, которая должна быть дополнена триглицеридами со средней длиной углеродной цепи, глутамина, пищевых волокон и пектинов. Последние способствуют повышению адаптационных механизмов в тонкой кишке, улучшению всасывания нутриентов за счет замедления эвакуации пищи из желудка, увеличения времени транзита химуса по кишке и контакта нутриентов со слизистой оболочкой.

Медикаментозная терапия диарейного синдрома включает препараты, замедляющие перистальтику кишки. Для регуляции частоты и характера стула применяют лоперамид внутрь по 2 мг после каждого приема пищи в суточной дозе не более 16 мг, адсорбенты, антисекреторные препараты. Замедлению транзита кишечного содержимого и купированию диарейного синдрома способствует синтетический аналог соматостатина — октреотид. Режим дозирования устанавливает индивидуально, в зависимости от тяжести симптома и индивидуальной переносимости, в среднем по 50-100 мкг 1-2 раза в сутки подкожно. С целью улучшения процессов мальдигестии и усвоения нутриентов у больных с СКК используется заместительная терапия полиферментными средствами поджелудочной железы в дозах 25-40 тыс. ЕД липазы 3-4 раза в сутки.

Для коррекции гиповитаминоза и анемического синдрома назначаются поливитаминные комплексы, витамин В₁₂ (1 мг каждые 2-4 нед внутримышечно), фолиевая кислота (по 15 мг в неделю внутримышечно), витамин К (по 10 мг в неделю внутримышечно), препараты железа (внутримышечно или внутривенно, а затем внутрь).

Учитывая высокий риск развития желчнокаменной болезни и нефролитиаза у больных, перенесших обширную резекцию тонкой кишки, в диетическом рационе пациентов следует ограничить прием продуктов, содержащих повышенное количество оксалатов (шавель, шпинат, петрушка, картофель, шоколад). С профилактической целью назначают препараты кальция, производные урсодезоксихолевой кислоты в дозе 500-750 мг в сутки однократно на ночь.

Резекция илеоцекального клапана способствует микробной контаминации оставшейся части тонкой кишки. Вследствие миграции толстокишечной микрофлоры в тонкий кишечник усиливается рост D-лактатпродуцирующих грамположительных анаэробов, который может привести к развитию лактатного ацидоза. Для лечения синдрома избыточного бактериального роста рекомендуется ограничение употребления углеводов в рационе. Для элиминации бактерий в толстой кишке применяются невсасывающиеся антибиотики и кишечные антисептики (рифаксимин 1200 мг/сут; метронидазол 1000 мг/сут, ко-тримоксазол 480 мг 2 раза в сутки, нифуроксазид 800 мг/сут) с последующим восстановлением микробного баланса с помощью про- и пребиотиков.

Таким образом, послеоперационное ведение пациентов с ВЗК представляет собой сложную терапевтическую задачу. Понимание механизмов нарушения функций кишечника в зависимости от вида хирургического вмешательства с учетом тяжести клинических проявлений заболевания позволяет определить адекватный комплекс лечебных мероприятий, которые смогут улучшить качество жизни и способствовать благоприятному прогнозу у данной категории пациентов.

Список литературы находится в редакции.



Объявлены лауреаты Нобелевской премии в области физиологии и медицины



Нобелевская премия в области физиологии и медицины 2014 г. присвоена британскому профессору Джону О'Кифу и двум норвежским ученым, супругам Мэй-Бритт и Эдварду Ингьялд Мозер за открытие клеток, которые отвечают в мозге за систему пространственного позиционирования. В 2013 г. эти ученые также разделили престижную научную премию имени Луизы Кросс Хорвиц (The Louisa Gross Horwitz Prize), которая начиная с 1967 г. присуждается экспертам в сфере биологии и биохимии.

активны конкретные топографические клетки, создающие своего рода карту. При перемещении в пространстве происходит изменение активности топографических нейронов — перекартирование. Впоследствии новый паттерн активности этих клеток запоминается мозгом и хранится продолжительное время. Другими словами, пространство запоминается мозгом в виде комбинаций активных топографических клеток.

Первоначально концеп-

ция участия гиппокампа в пространственной ориентации в научном сообществе была встречена с неподдельным скептицизмом. Однако после открытия топографических клеток и проведения большого количества экспериментов, взгляд на проблему изменился.

Способность к ориентации в пространстве, требующая интеграции сенсорной информации, выполнения движений и воспроизведения воспоминаний, является одной из наиболее сложных функций мозга. Открытия лауреатов Нобелевской премии представляют собой научный прорыв в понимании этих сложных процессов.

Впервые концепцию о том, что поведение животных в окружающей среде может определяться картообразным отображением пространства, выдвинул американский психолог Эдвард Толмен в 1940-х годах.

Ученый предположил, что животные обучаются ориентации в пространстве путем создания внутренней репрезентации среды. Она формируется в мозге за счет образования объединения нейронов, в которых в виде карты отображается внешнее пространство.

Британский ученый Джон О'Киф в конце 1960-х годов проводил исследование нервной деятельности с использованием технологии, позволяющей фиксировать нейронную активность. В мозг подопытных животных вживляли электроды, и ученые фиксировали нервные импульсы при свободном их перемещении в ограниченном пространстве. Обнаруженный ученым в 1971 г. паттерн импульсов от группы нервных клеток, расположенных в гиппокампе, был абсолютно новым и ранее никем не выявлялся. Такие нейроны получили название топографических клеток.

Дж. О'Киф доказал, что импульсы топографических клеток не просто отражают активность в сенсорных нейронах, а представляют собой комплексное отображение пространства.

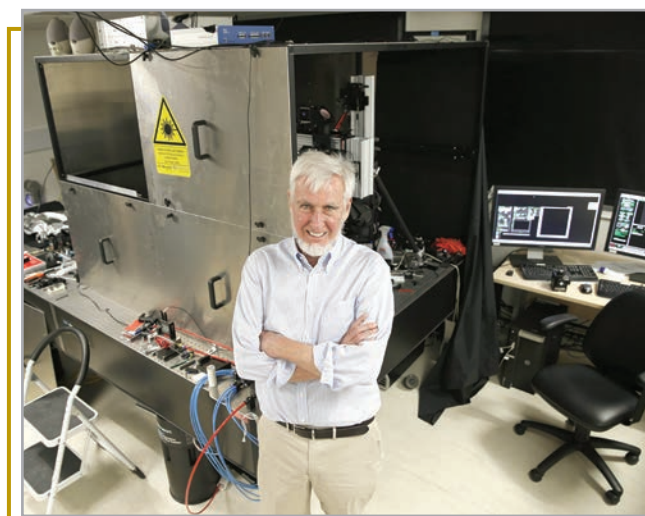
Отдельные топографические клетки активируются, только когда животное находится в определенной точке среды, т. е. в каждой точке пространства в мозге

ция участия гиппокампа в пространственной ориентации в научном сообществе была встречена с неподдельным скептицизмом. Однако после открытия топографических клеток и проведения большого количества экспериментов, взгляд на проблему изменился.

За открытием Дж. О'Кифа последовала бурная теоретическая и экспериментальная деятельность по изучению механизма функционирования топографических клеток.

Норвежские физиологи Эдвард Ингьялд и Мэй-Бритт Мозер фактически были учениками Джона О'Кифа в 90-е годы. В 2005 г. они выявили и описали в расположенной поблизости от гиппокампа энторинальной коре еще одну разновидность клеток, которые отвечают за построение маршрутов и создание системы координат.

Согласно результатам первого исследования, ученые сообщили, что клетки, выявленные в энторинальной области коры, обладают схожими характеристиками с топографическими клетками, расположенными



Последующие исследования норвежских ученых показали, как именно эти клетки позволяют человеку определить свое положение в пространстве, установить расстояния до объектов в окружающей среде и перемещаться в заданном направлении.

Ученые продемонстрировали, что координатные нейроны встроены в сеть с другими нервными клетками, в частности с клетками направления головы (нейронами, которые активизируются при определенном положении головы), граничными нейронами (активируются при приближении животных на определенное расстояние к стене), а также нейронами со смешанными функциями. Вместе с описанием нейронов, кодирующих положение головы, расстояние до стен и других предметов, фактически появилось описание принципов, по которым в головном мозге кодируются координаты положения тела.

Фиксация нервных импульсов с помощью вживленных в мозг электродов у спящих животных позволила изучить процесс записывания (консолидации) воспоминаний. Группы топографических клеток, которые активировались в определенной последовательности во время бодрствования, воспроизводились в той же последовательности при последующем сне.

Ключевыми выводами из исследований новых лауреатов Нобелевской премии является то, что основная функция открытых клеток — создание картообразных отображений пространства, при этом в определенных условиях они также вовлекаются в измерение и оценку расстояний. С помощью таких картообразных отображений животные воспринимают внешнюю среду как целостный объект. Ученые выяснили, что подобные клетки, отвечающие за определение тела в пространстве и построение маршрута, есть и у людей.

Выявленная учеными трехмерная система координации и идентификации в головном мозге открывает принципиально новые горизонты в понимании нейронных механизмов, лежащих в основе пространственных когнитивных функций. Это научный прорыв в понимании механизмов ориентации в пространстве и связи этой системы с другими видами высшей нервной деятельности, например формированием воспоминаний. В решении Нобелевского комитета говорится, что оба открытия демонстрируют, что выявленные учеными нервные клетки формируют в мозге систему позиционирования, аналогичную GPS.

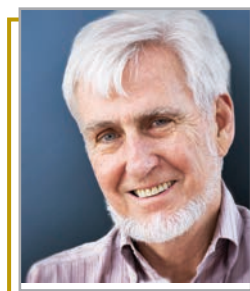
Практическое значение научного открытия

Нарушения функционирования нервной системы — одна из основных причин инвалидизации людей. Несмотря на серьезное влияние этих нарушений на здоровье человека и общество в целом, в настоящее время не существует эффективных механизмов их предотвращения или лечения.

Исследования ученых, удостоившихся Нобелевской премии в этом году, имеют фундаментальный характер. В то же время описанные ими принципы кодирования информации, используемые мозгом, могут применяться с целью коррекции патологии движений у человека и при создании нейрокомпьютеров.

Эпизодическая память нарушается при расстройствах нервной системы, среди которых деменция и болезнь Альцгеймера. В случае развития болезни Альцгеймера первой пораженной структурой является именно гиппокампальная формация. Знания о механизме функционирования системы ориентации в пространстве могут быть полезны для изучения причин снижения когнитивных функций у пациентов при данной патологии. Результаты работы супругов М.-Б. и Э.И. Мозер и Дж. О'Кифа помогают понять биологический механизм, лежащий в основе полной потери способности к пространственной ориентации, наблюдаемой у пациентов. Согласно данным Нобелевского комитета, открытие ученых «дало ответ на вопрос, который в течение веков занимал умы философов и ученых».

О лауреатах



Джон О'Киф (John O'Keefe) родился 18 ноября 1939 года в г. Нью-Йорке, в настоящее время проживает в г. Лондоне, имеет двойное гражданство США и Великобритании. В 1967 г. получил докторскую степень в сфере физиологической психологии в Университете Макгилла (Канада). В настоящее время 75-летний Дж. О'Киф работает в Великобритании, он является профессором Института когнитивной неврологии и кафедры анатомии Университетского колледжа Лондона и членом Лондонского королевского общества. Примечательно, что в 2014 г. ученый удостоился еще одной престижной научной награды — премии Кавли (Kavli Prize). Премия основана в 2008 г. и вручается 1 раз в 2 года за выдающиеся достижения в астрофизике, нанотехнологиях и неврологии; призовой фонд состоит из 1 млн долларов в каждой области.



С 1994 по 1996 г. ученый вместе со своей женой проходил последипломную подготовку с Ричардом Моррисом в Центре неврологии Эдинбургского университета,

Из истории присуждения премии

* 27 ноября 1895 г. шведский изобретатель и предприниматель Альфред Нобель подписал свое завещание, отдав наибольшую часть своего состояния на учреждение ряда премий. Премия в области физиологии и медицины стала третьей по счету наградой, которую А. Нобель упомянул в своем завещании. Как указано в завещании А. Нобеля, одна из премий присуждается «человеку, который сделал наиболее важное открытие в области физиологии или медицины». Размер состояния, составившего будущий Нобелевский фонд, был равен приблизительно 62 млн фунтов стерлингов по нынешнему курсу.

* Согласно статуту Нобелевского комитета, премия может быть поровну разделена между двумя работами, каждая из которых заслуживает награды. Если работа, которая вознаграждается, была выполнена двумя или тремя учеными, премия будет вручена им совместно. Ни в коем случае сумма премии не может быть разделена между более чем тремя людьми. В 38 случаях Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждалась только одному лауреату, 32 премии были разделены между двумя учеными и 35 премий — между тремя.

* В соответствии с требованиями к лауреатам на присуждение Нобелевской премии в области физиологии и медицины, награждены могут быть только исследователи. Соискателем премии может стать ученый из любой страны мира — национальная или расовая принадлежность в завещании А. Нобеля не оговаривались. Вопреки распространенному мнению, наличие научной степени не является обязательным для участия.

* Самым молодым лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины за всю историю ее присуждения стал Фредерик Бантинг (1923), которому на момент вручения премии было 32 года. Ученый был награжден за исследования в области лечения сахарного диабета и создание препарата инсулина. Лауреатом Нобелевской премии в почтенном возрасте стал Пейтон Раус (1966), которому на момент вручения премии исполнилось 87 лет. Свою награду он получил за исследование роли вирусов в канцерогенезе.

* Начиная с 1962 г., когда американские биологи Джеймс Дьюи Уотсон и Фрэнсис Крик получили Нобелевскую премию за открытие структуры ДНК, наибольшее количество наград в области физиологии и медицины получают работы по молекулярной биологии и исследования, посвященные изучению ДНК. До этого момента большинство премий присуждались за испытания, касающиеся инфекционных заболеваний.

* В период с 1901 по 2014 г. лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали 207 человек. До настоящего времени ни один из лауреатов не был награжден Нобелевской премией дважды.

а также работал приглашенным сотрудником лаборатории Джона О'Кифа в Университетском колледже Лондона. В 1996 г. он вернулся в Норвегию, вскоре получил ученые звания доцента биологической психологии в Норвежском университете естественных и технических наук (NTNU) в г. Тронхейме и параллельно — ординарного профессора неврологии в этом же университете. В 2007 г. Э.И. Мозер стал основателем Института системной неврологии Кавли (Kavli Institute for Systems Neuroscience), директором которого является в настоящее время. Основная научная цель возглавляемого ученым института — углубление понимания роли нейронных цепей. Сосредоточив внимание на системе пространственного восприятия и памяти, сотрудники института рассчитывают определить общие принципы работы нейронной сети в коре головного мозга млекопитающих.



Э.И. Мозер является членом Королевского Норвежского общества наук и литературы, Норвежской академии наук и Норвежской академии технологических наук, а также иностранным членом-корреспондентом Национальной академии наук США.



Мей-Бритт Мозер (May-Britt Moser) родилась 4 января 1963 года в г. Фоснаваге (Норвегия). В 1990 г. она получила степень кандидата наук в области психологии в Университете Осло, а в 1995 г. — в области нейрофизиологии за исследования, проведенные под руководством профессора Пера Андерсена. В это же время она познакомилась со своим будущим мужем Эдвардом, и далее их научная биография сложилась похожим образом: как и супруг, Мэй-Бритт продолжила исследования в Центре неврологии Эдинбургского университета (1994-1996 гг.) и работала в лаборатории профессора Джона О'Кифа. После возвращения в Норвегию в 1996 г. получила должность доцента биологической психологии в NTNU, с 2000 г. продолжила научную деятельность в качестве профессора неврологии этого же университета. В 2002 г. М.-Б. Мозер вместе с супругом участвовала в создании Центра биологии памяти (Center for Neural Computation), а в 2007 г. — Института системной неврологии Кавли при NTNU. В настоящее время М.-Б. Мозер является директором Центра биологии памяти, членом Норвежской академии наук и литературы и Норвежской академии технологических наук. Она стала одиннадцатой женщиной-лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

М.-Б. и Э.И. Мозер — первые норвежцы, удостоившиеся Нобелевской премии в области физиологии и медицины; кроме того, это редкий случай, когда награда вручена семейной паре. Ранее только однажды премию в области физиологии и медицины разделили супруги (в 1947 г. Карл Фердинанд и Гerti Тереза Кори получили премию за открытие каталитического превращения гликогена). Награда в размере 8 млн шведских крон (около 1,12 млн долларов США) будет разделена на две равные части между профессором Дж. О'Кифом и супругами М.-Б. и Э.И. Мозер.

Как сообщил Горан К. Ханссон (Goran K. Hansson), секретарь Нобелевского комитета по присуждению премии в области физиологии и медицины, при современном уровне развития науки выбор победителей среди множества высококвалифицированных номинантов — непростая задача. Первенство отдается тем исследователям, научные достижения которых привели к изменению парадигмы в области физиологии или медицины, представления о жизни или подходов к медицинской практике в целом.

Источник: www.nobelprize.org

Подготовила **Катерина Котенко**



Прогнозирование результатов противовирусной терапии хронического гепатита С на основании исследования неинвазивных маркеров фиброза

Продолжение. Начало в № 3.

Немаловажным является тот факт, что информирование пациента об активности и стадии заболевания печени увеличивает его приверженность к терапии. Например, в случае плохой переносимости терапии больной, знающий о наличии у него тяжелого фиброза, будет прилагать все усилия, чтобы продолжать лечение. Это же в полной мере можно отнести и к врачу: он, скорее, будет склонен помочь пациенту преодолеть побочные эффекты, нежели рекомендовать ему прекратить терапию ввиду ее плохой переносимости.

Все вышесказанное понятно и близко врачу-гепатологу, а учитывая что для получения столь важной информации нужно всего лишь сдать кровь, неудивительно, что неинвазивные тесты завоевали мир. Лишь 7% врачей во Франции продолжают использовать только биопсию для определения активности и стадии гепатита С, в то время как примерно 45% специалистов более чем у 50% больных сегодня предпочитают неинвазивные тесты биопсии.

Является ли это данью моде или же неинвазивные тесты можно считать серьезной альтернативой биопсии?

Непрерывным условием успешности биопсии печени является наличие опыта проведения биопсий у врача, возможности выполнения УЗИ для локализации места проведения биопсии, а иногда и для визуального контроля за ее проведением, а также определенная доля удачи. Биоптат должен содержать не менее шести портальных трактов, для того чтобы его описание можно было без излишних допущений распространить на всю печень. Полученный образец печени не должен быть фрагментированным, чего иногда трудно добиться при биопсии больных ЦП. И наконец, главное: биоптат должен оценить опытный патолог. Если хотя бы одно из этих условий не соблюдено, следует предпочесть неинвазивный тест биопсии. В таблице сопоставлены преимущества и недостатки Фибротеста и биопсии печени.

Важнейшим преимуществом Фибротеста перед биопсией является возможность частого повторного его использования. Это может быть полезным при мониторинге естественного течения гепатита у больных, которые не получают ПВТ (например, у не ответивших на ПВТ, ожидающих появления новых, более эффективных препаратов). Кроме того, у больных ЦП, даже излечившихся от хронического гепатита С, сохраняется риск прогрессирования заболевания, что, очевидно, также требует мониторинга.

К сожалению, в некоторых случаях Фибротест не может заменить биопсию. Прежде всего речь идет об использовании биопсии для диагностики аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, гемохроматоза, холестатических болезней печени и др. Необходимо заметить, что указанные заболевания встречаются редко по сравнению с вирусными гепатитами и жировой болезнью печени, при которых Фибро- и Актитест имеют существенные преимущества. Станете ли вы направлять больного на биопсию, если можете получить те же данные путем простого биохимического исследования крови? Очевидно, нет.

Точность Фибротеста доказана в более чем 40 клинических исследованиях и колеблется от 0,84 до 1,0 (Аугос) по сравнению с результатами биопсии. Это соответствует различиям в оценке одного и того же биоптата при повторной его оценке тем же или другим патологом.

Гарантией точности полученных результатов является правильный отбор больных для проведения неинвазивного теста. Фибротест крайне чувствителен к повышению уровня билирубина, так как у больных с хроническими заболеваниями печени желтуха легко выдает пациентов с тяжелым

фиброзом и ЦП. Если повышение уровня билирубина вызвано другими причинами (синдромом Жильбера или острым гепатитом, приемом индинавира или атазанавири (ВИЧ-инфицированными лицами), Фибротест даст ложноположительный результат, свидетельствующий о наличии у больного тяжелого фиброза.

Гемолиз может быть причиной желтухи, а также снижения уровня гаптоглобина. В последнем случае (при уровне гаптоглобина менее 0,12 г/л) результаты Фибротеста вообще не могут быть интерпретированы. При наличии у больного тяжелого инфекционного процесса уровень гаптоглобина может повышаться, что ведет к ложноотрицательным результатам Фибротеста.

В отличие от острого гепатита, при хроническом уровень АЛТ редко повышается более чем в 10 раз, поэтому при высоких значениях этого показателя (более 622 МЕ/мл) и заведомо известном диагнозе хронического

гепатита Фибротест проводить не следует. То же самое можно сказать и о больных с уровнем альфа-2-макроглобулина более 5,0 г/л. У пациентов с перечисленными заболеваниями (состояниями) следует прибегнуть к другим неинвазивным тестам (например, фиброэластометрии) или провести биопсию печени.

Несоблюдение этих элементарных правил может привести к серьезным ошибкам, весьма болезненно переживаемым больными.

Например, у пациента Н., 32 года, результаты обследования которого приведены на рисунке 4, при назначении Фибротеста не было учтено наличие сопутствующего синдрома Жильбера (на момент сдачи анализа билирубин 27,4 мкмоль/л). В результате была получена информация о наличии у него ЦП, хотя биопсия, проведенная за 3 года до этого, свидетельствовала о наличии слабого фиброза. Разрешение ситуации потребовало проведения Фиброэластометрии печени, подтвердившей

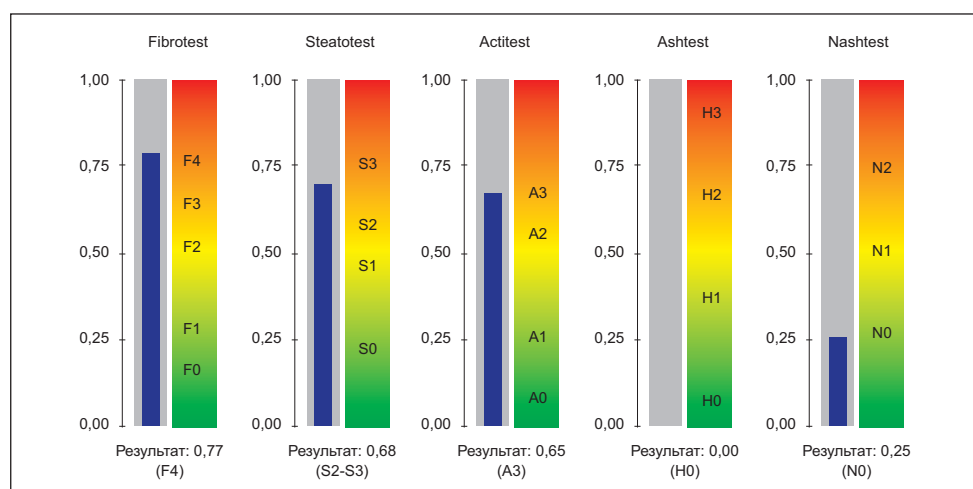


Рис. 3. Результаты ФиброМакса пациента Н., 32 года

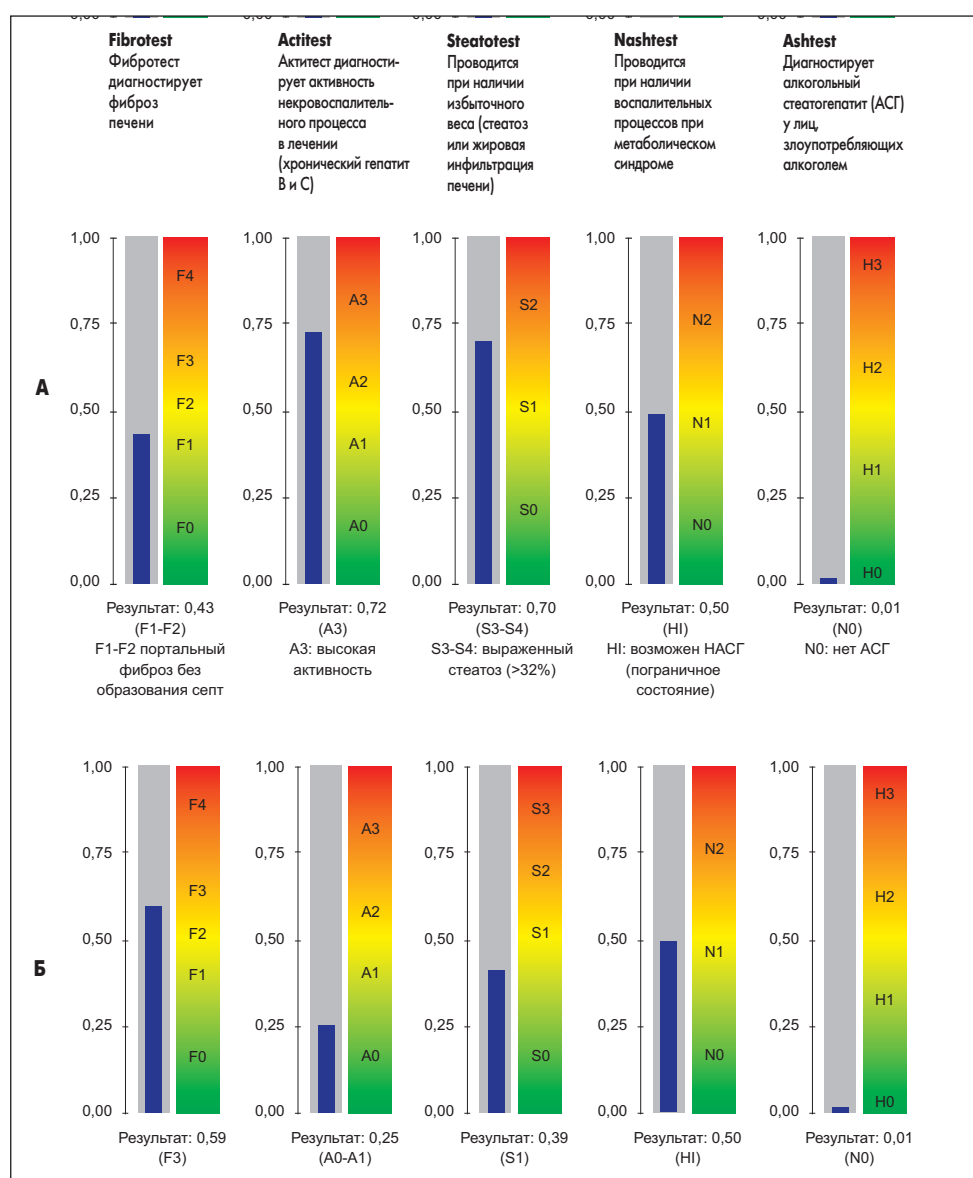


Рис. 4. Динамика показателей ФиброМакса у пациента Г. до (А) и после (Б) лечения противовирусными препаратами

у него стадию F2 гепатита по шкале METAVIR, хотя из-за низкого уровня гаптоглобина (0,07 г/л) Фибротест у этого пациента не мог быть интерпретирован (рис. 3).

Как уже отмечалось выше, больные гепатитом могут иметь сопутствующие заболевания печени, в первую очередь стеатоз или стеатогепатит. Подтвердить или опровергнуть их наличие можно с помощью теста ФиброМакс. Последний включает известные нам Фибро- и Актитест, а также тесты на стеатоз (СтеатоТест), алкогольный (ASH) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Для выполнения ФиброМакса дополнительно к анализам, необходимым для проведения Фибро- и Актитеста, назначают анализы для определения уровня АСТ, глюкозы натощак, триглицеридов и общего холестерина. С помощью СтеатоТеста определяют наличие и степень выраженности стеатоза в зависимости от процента гепатоцитов с жировой дистрофией. Результаты СтеатоТеста выражаются в буквенно-числовых значениях от S0 до S4 (S0 — нет стеатоза; S1 — минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 — умеренный стеатоз, 6-32% гепатоцитов со стеатозом; S3-S4 — выраженный стеатоз, 33-100% гепатоцитов со стеатозом). Результаты ASHTest определяются в пределах от 0 до 1, в соответствии с уровнем активности (от H0 до H3). В зависимости от полученного результата в указанных выше пределах (чем ближе значение к 1, тем больше выраженность алкогольного стеатогепатита) дается заключение о тяжести заболевания: H1 — минимальный, H2 — умеренный, H3 — выраженный алкогольный стеатогепатит. И наконец, NASH-тест позволяет определить наличие либо отсутствия неалкогольного стеатогепатита у пациентов с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, сахарным диабетом. Результаты выражаются в соответствующих значениях: N0 — нет неалкогольного стеатогепатита, N1 — возможно наличие неалкогольного стеатогепатита (пограничное состояние), N2 — неалкогольный стеатогепатит.

Полученные с помощью ФиброМакса данные чрезвычайно важны и могут использоваться для диагностики жировой болезни печени как самостоятельного заболевания или же сопутствующего вирусному гепатиту. Выявление симптомов алкогольного заболевания печени не дает оснований утверждать, что пациент злоупотребляет алкоголем, тем не менее у врача появляется повод обсудить с больным его привычки и объяснить, что прием алкоголя, с одной стороны, способствует прогрессированию заболевания в ЦП, с другой — снижает эффективность ПВТ. В случае выявления стеатоза печени (стеатогепатита) необходимо попытаться установить причины его развития и решить вопрос о необходимости медикаментозной коррекции. В том случае, если врач связывает возникновение стеатоза или инсулинорезистентности непосредственно с инфицированием вирусом гепатита С, целесообразно после окончания ПВТ провести контрольное исследование с помощью теста ФиброМакс и определить необходимость дальнейшего мониторинга или лечения жировой болезни печени.

Как видно из рисунка 4, 6-месячный курс ПВТ ХГС у пациента Г., инфицированного 3-м генотипом вируса (сопутствующий диагноз «сахарный диабет 2 типа»), привел к существенному снижению активности гепатита и выраженности стеатоза печени. Несмотря на развитие УВО, выраженность стеатогепатита не претерпела существенной динамики, что, очевидно, диктует необходимость пересмотра получаемой больным терапии метаболического синдрома и сахарного диабета в частности (рис. 5).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что современные неинвазивные тесты (Фибро-, Актитест, ФиброМакс) являются методом выбора для определения стадии и активности заболевания, наличия сопутствующих заболеваний печени у большинства больных хроническим вирусным гепатитом В или С. Использование этих тестов в комбинации с информацией о вирусной нагрузке, полиморфизме гена IL28B (HCV-ГеноФибротест) дает врачу возможность прогнозировать результаты ПВТ, что позволяет выбрать оптимальную схему лечения и существенно повышает приверженность больных к терапии.

Спазмомен®

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

ІНФОРМАЦІЯ* щодо застосування препарату СПАЗМОМЕН®

Склад:

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

Показання

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

Протипоказання

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

Спосіб застосування та дози

По 1 таблетці 2–3 рази на добу за призначенням лікаря. Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди.

Тривалість лікування визначає лікар.

Побічні реакції

Препарат не спричинює атропіноподібних побічних дій.

* За більш детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН®.

Реєстраційне посвідчення № UA/7146/01/01

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

1. Battaglia G. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 1998; 12(10):1003-10
2. Clave P. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 2011; 34(4):432-42



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**