Видавии в проводения в прободения в проводения в проводен

№ 3 (33) вересень 2014 р. 20 000 примірників Передплатний індекс 37635

Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



Доктор медицинских наук, профессор Сергей Ткач

Эозинофильные эзофагиты – новая проблема в гастроэнтерологии

Читайте на сторінці 12



октор медицинских наук, профессор Галина Фадеенко

Ассоциированное течение хронического панкреатита и кислотозависимых заболеваний

Читайте на сторінці 22



Доктор медицинских наук

Елена Колесникова

Вопросы лекарственных взаимодействий при лечении пациентов с заболеваниями печени и хронической сердечной недостаточностью

Читайте на сторінці 34



Доктор медицинских наук, профессор Игорь Скрыпник

Цирроз печени: современный взгляд на проблему

Читайте на сторінці **43**



Доктор медичних наук, професор **Юрій Марушко**

Транзиторна лактазна недостатність у дітей

Читайте на сторінці **47**



Діюча речовина. Рапторгаzole. Лікарська форма. Табл., резистентні до шлункового соку, що містять 45,1 мг пантопразолу натрію сесквігідрату, що відповідає 40 мг пантопразолу; табл., резистентні до шлункового соку, що містять 22,6 мг пантопразолу натрію сесквігідрату, що відповідає 20 мг пантопразолу; порошок для приготування розчину для ін'єкцій — 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію, що еквівалентно 40 мг пантопразолу. Фармакотерапевтична група. Інгібітор протонної помпи. Код АТС А02В С02. Показання: рефлюкс-езофагіт легкого, середнього та тяжкого ступеня; ерадикація Helicobacter pylori у пацієнтів з пептичними виразками, спричиненними кроорганізмом; виразка дванадцятипалої кишки та шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші патологічні гіперсекреторні стани; профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів. Фармакологічні властивості. Пантопразол пригнічує секрецію соляної кислоти шлунка шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. Побічні реакції. Біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, метеоризм, алергічні реакції, головний біль. Категорія відпуску. За рецептом — 14 таблеток в упаковці, 1 кляний флакон у картонній коробці. Виробник: Нікомед Ораніснбург ГмбХ, Німеччина для Нікомед ГмбХ, Німеччина. Р.п. МОЗ України: №UA/0106/02/01 від 28.03.14, UA/0106/01/02 від 28.07.09, UA/9054/01/01 від 18.07.13. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

гастроентерології

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

ECIJIMETUKOH ROBINATION ROBINSTALLA PROPERTIES AND CUMETUKOH ROBINSTALLA PROPERTIES AND CUMETUK PROPERTIES AND CUMETUK





- Еспумізан® рекомендований як додатковий засіб на фоні базисної терапії чи монотерапії симптомів метеоризму;*
- дотепер не помічено ніяких побічних реакцій;**
- Еспумізан[®] рекомендований для підготовки хворих, що страждають метеоризмом, до проведення УЗО органів черевної порожнини*.

Інформація** щодо застосування препарату ЕСПУМІЗАН®. **Склад:** діюча речовина: 1 капсула м'яка містить симетикону 40 мг; допоміжні речовини: метилпарабен (Е 218), желатин, гліцерин (85%), жовтий захід FCF (Е 110), кіноліновий жовтий (Е 104). **Показання для застосування.** Симптоматичне пікування при скаргах з боку травного тракту, спричинених підвищеним накопиченням газів, наприклад, при метеоризмі. Як допоміжний засіб для діатностичних досліджень органів черевної порожнини (ренттенологічне та/або ультразвукове дослідження (УЗД). **Протипоказання.** Еспумізан® не слід застосовувати при підвищеній чутливості до симетикону, метилпарабену (Е 218), барвників або до інших компонентів препарату. Повна кишкова непрохідність. **Особливі застереження.** Негативної дії після застосування перпарату під час вагітності та у період годування груддю не очікується. Еспумізан® не впливає на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами. Застосовують дітям віком старше 6 років. **Побічні ефекти.** Не помічено ніяких побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням капсул Еспумізан®. Інформація*** щодо застосування препарату ЕСПУМІЗАН® **L. Склад лікарського засобу:** діюча речовина: 1 мл крапель оральних, емульсії (25 крапель) містить симетикону 40 мг; допоміжні речовини: поліетиленгліколю стеарат; гіпцеролу моностеарат; карбомери; банановий ароматизатор*; калію ацесульфам; сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); натрію хлорид; натрію сироксид; кислота сорбінова; вода очищена. **Показання для застосування.** Для симптоматичного лікування порушень з боку травного тракту, що пов'язані із накопиченням газів, наприклад, при метеоризмі, при коліках унемовлят. Як піпогасник при інтоксикаціях поверхнево-активними речовинами (пральними порошками або іншими миючими засобами). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до симетикону або до інших компонентів препарату, повна кишкова непрохідність. **Особливі застосувкани** в Спід використовувати з обструктивними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. При повторній появі скарт аб

^{*} Адаптовано з: Бурков С. Г. Эффективность применения Эспумизана в лечении синдрома повышенного газообразования // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. № II – 2, 2009, стр. 4-6.

^{**} За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату Еспумізан® від 19.01.11 №15. Виробник – БЕРЛІН ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП).

Глінікер Вег 125,12489, Берлін, Німеччина. Адреса представництва в Україні – Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

*** За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату Еспумізан® L від 25.11.13 № 1009. Виробник – БЕРЛІН ХЕМІ АГ.
Глінікер Вег 125,12489, Берлін, Німеччина. Адреса представництва в Україні – Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

Р. П. МОЗ Ураїни № UA/0152/01/01, Р. П. МОЗ Ураїни № UA/0152/02/01. Інформація про безрецептурний лікарський засіб. Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

М.М. Жайворонок, Медичне науково-практичне об'єднання «МедБуд», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України дини пететр телемедицини пететр

Поліпшення візуалізації товстої кишки при ультразвуковому обстеженні за допомогою симетикону

Ультразвуковий метод дослідження (УЗД) на сучасному етапі розвитку променевої діагностики є найбільш поширеним методом візуалізації внутрішніх органів і тканин. Його перевагами є безпечність, неінвазивність та порівняно невелика вартість. Обстеження базується на тісній взаємодії в системі лікар — прилад — пацієнт, і його якість визначається всіма трьома параметрами цієї системи. Надлишкове скупчення газів у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) пацієнта значно знижує інформативність УЗД [4, 8, 9]. Проблема адекватної попередньої підготовки пацієнта є першорядною при усуненні загазованості для виконання якісного абдомінального УЗД. Комплаєнс пацієнтів та їх зусилля щодо дегазації ШКТ не завжди успішні.

Метеоризм (від грецького μετεωρισμος – підняття вгору, здуття) – надлишкове скупчення газів у ШКТ, головним чином у кишечнику. Він проявляється здуттям живота, але можливе «вибухове» виділення великої кількості газів (флатуленція). У нормі у людини в шлунку та кишечнику знаходиться приблизно 0,9 л газів, які ковтаються та утворюються переважно в результаті життєдіяльності мікроорганізмів. У дорослої людини у процесі дефекації та поза нею з кишечнику в нормі за добу виводиться 0,1-0,5 л газу. При метеоризмі об'єм газу, що виводиться, може досягати трьох і більше літрів. Склад газової суміші у здорових людей такий: азот (N2) - 24-90%, вуглекислий газ (CO2) -4,3-29%, кисень (O2) -0,1-23%, водень (H2) -0.6-47%, метан (CH4) -0-26%, а також невелика кількість сірководню (H2S), аміаку (NH3), меркаптану [16, 15].

Причини підвищеного газоутворення (метеоризму) в кишечнику різноманітні. Є три основні джерела утворення газу в кишечнику: повітря, що ковтається; гази, які утворюються в просвіті самої кишки; гази, що дифундують з крові. Газ, що накопичується в ШКТ, у нормі частково всмоктується в товстій кишці та головним чином евакуюється [6].

Однією з найпоширеніших причин метеоризму є незбалансоване харчування із вживанням великої кількості продуктів, які активують процеси бродіння та гниття. Метеоризм також виникає внаслідок порушення процесу травлення, що пов'язано з порушенням функції ферментної системи та кровообігу органів травлення (мальдигестія та мальабсорбція), при зниженому всмоктувані газів, зниженні моторної функції кишечнику, порушенні мікробіоти ШКТ та надлишковому бактеріальному рості. Ще однією причиною пневматозу може бути непрохідність чи парез кишечнику, які часто розвиваються в післяопераційному періоді [10].

В останні роки кількість пацієнтів, що скаржаться на метеоризм, збільшилася. Епізодично він виникає практично у всіх пацієнтів. Метеоризм — синдром, що значно знижує якість життя, до того ж переважна більшість пацієнтів, соромлячись свого стану, не звертаються за допомогою до лікаря.

Явища метеоризму складаються із двох основних патогенетичних ланцюгів: надлишкового газоутворення та порушення пасажу по ШКТ. У верхніх відділах тонкої кишки утворюється значна кількість вуглекислого газу як результат взаємодії іонів водню, які потрапляють із шлунка, та іонів бікарбонатів, які секретуються переважно підшлунковою залозою. У товстій кишці вуглекислий газ продукується в основному як результат ферментативної дії кишкових бактерій на органічні речовини, що не розщепилися та не всмокталися в тонкій кишці. До них належать рослинні волокна, целюлоза, пектин, геміцелюлоза, лігніни [11].

Акумульовані в кишечнику гази являють собою піну, що містить велику кількість дрібних пухирців, кожен із яких окутаний шаром в'язкого слизу. Така слизова піна покриває тонким шаром слизову оболонку кишки і таким чином утруднює пристінкове травлення, знижує активність ферментів, гальмує процеси всмоктування, у тому числі води. Унаслідок наявності надлишку слизу порушуються процеси абсорбції газів стінкою кишки [12]. Таким чином, формується хибне коло метеоризму.

На цьому етапі звичайна підготовка пацієнта до абдомінального УЗД включає обстеження натщесерце з обмеженим раціоном напередодні. На жаль, цей захід не завжди дає бажаний результат, а в деяких випадках може навіть спровокувати підвищення газоутворення в кишечнику.

Для лікування та профілактики синдрому метеоризму призначають засоби, які нормалізують травлення, перистальтику кишечнику та прискорюють

евакуацію газів. Застосування адсорбентів, які поглинають гази, не є новим підходом. Активоване вугілля використовується давно та малоефективно. Відносно новим і патогенетично виваженим підходом є застосування препаратів, що містять поверхнево активні речовини (симетикон, Еспумізан®) і виступають у якості піногасника. Симетикон є кремнійорганічною сполукою з групи диметилполісилоксанів, і механізм її дії заснований на послабленні поверхневого натягу міхурців газу в травному каналі, що забезпечує підвищену резорбцію та вільне виведення газів. Препарат є фізіологічно та хімічно інертною сполукою – не розчиняється ні в воді, ні в етиловому спирті і не змінює своєї структури та якостей під дією окислювачів, високих температур, є жиронерозчинним, резистентним до будь-яких мікроорганізмів. Симетикон не абсорбується у травному каналі та виводиться з організму в незміненому стані. Препарат не впливає на обмін білків, жирів і вуглеводів, не порушує всмоктування вітамінів, мінералів та мікроелементів. Симетикон показаний для симптоматичного лікування при метеоризмі (у тому числі в післяопераційному періоді), аерофагії, диспепсії і як додатковий засіб для підготовки до діагностичних обстежень (абдомінального УЗД та УЗ- обстеження органів малого таза, трансректального УЗД, рентгенологічних обстежень ШКТ та фіброендогастроскопії, колоно-

Одними з найперших лікувати метеоризм симетиконом у 1962 році запропонували С.Н. Debray і співавт. [13], висловивши припущення, що він діє як бар'єр для слизових оболонок, захищаючи від впливу шлункової хлористоводневої кислоти, ацетилсаліцилової кислоти та жовчних кислот. У наш час препарат випускається у вигляді капсул та емульсії [7].

Однак трапляються ситуації, коли пацієнт не має можливості або не встиг провести адекватну підготовку до інструментальних досліджень товстої кишки у плані усунення синдрому метеоризму, а клізми в день дослідження нерідко підвищують ступінь загазованості. Саме для таких випадків ми запропонували додавати до діагностичного контрастного розчину при УЗД товстої кишки поверхнево активну речовину — симетикон у вигляді емульсії (Еспумізан[®] L).

Мета дослідження — оцінити ефективність трансабдомінальної ультразвукової візуалізації (ТАУЗВ) відділів товстої кишки за допомогою діагностичного розчину (ДР) з додаванням емульсії симетикону.

Матеріали та методи

Нами обстежено 69 пацієнтів віком від 21 до 62 років (жінок — 51, чоловіків — 18). Дослідження проводилося на апаратах Esaote ClassC та Philips HD 11 з мультичастотними конвексними 3,5-5 МГц та лінійними датчиками 7-12 МГц, використовували технології покращення В-зображення. Обстеження товстої кишки здійснювали після очищення напередодні (застосовували клізми або проносні засоби). Використовували методику трансабдомінального обстеження товстої кишки в горизонтальному положенні та з поворотами на бік з наповненням її ДР, дотримуючись загальноприйнятої методики [1, 3]. У якості контрастного ДР застосовували дегазовану дистильовану воду (500 мл), у яку додавали симетикон (Еспумізан $^{\mathbb{R}}$ L) (80 мг). Товста кишка була поділена на зони інтересу, які є найскладнішими з точки зору візуалізації: ректосигмоїдний відділ, селезінковий кут, печінковий кут, купол сліпої кишки. Контрольна група (n=70) в якості ДР отримувала тільки звичайну дистильовану воду (500 мл).

Результати та обговорення

Під час УЗД товстої кишки було виділено три ступені якості ТАУЗВ: +- візуалізація незадовільна, ++- візуалізація задовільна, +++- візуалізація добра.

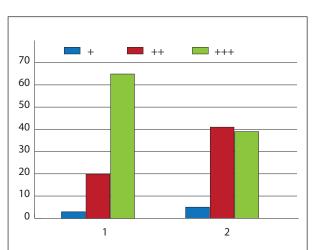


Рис. 1. ТАУЗВ ректосигмоїдного відділу товстої кишки з наповненням ДР

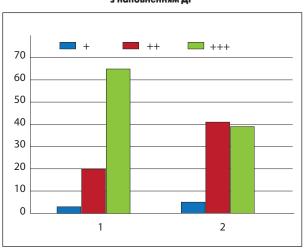


Рис. 2. ТАУЗВ селезінкового кута поперечноободового відділу товстої кишки з ДР

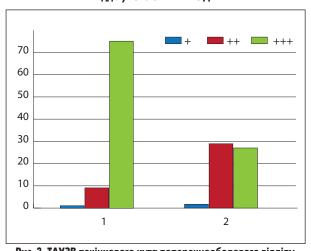


Рис. 3. ТАУЗВ печінкового кута поперечноободового відділу товстої кишки з наповненням ДР

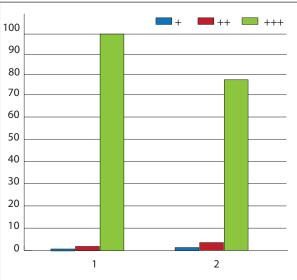


Рис. 4. ТАУЗВ купола сліпої кишки з наповненням ДР

Якість УЗ-візуалізації представлена у вигляді діаграм на рисунках 1-4: 1 — дистильована вода з додаванням 80 мг емульсії Еспумізан[®] L, 2 — звичайна дистильована вода.

Продовження на стор. 6.

УРСОЛИВ

капсулы **250 мг**

№50

Урсодезоксихолевая кислота



Тел.: (044)248-80-16, тел./факс: (044)537-01-60

Билиарный рефлюкс: современные представления и возможности терапии

Билиарный рефлюкс – заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в полость желудка с возможным попаданием в пищевод и развитием повреждений слизистых оболочек этих органов. Агрессивные компоненты дуоденального содержимого представлены желчными кислотами, лизолецитином и трипсином. Роль некислотных факторов агрессии, а также их взаимоотношение с классическим желудочно-пищеводным кислым рефлюксом стали предметом дискуссий и определенных терминологических противоречий. Подходы к лечению билиарного рефлюкса также отличаются от общепризнанной стратегии антисекреторной терапии при кислом рефлюксе. Большее значение приобретают нормализация моторики гастродуоденальной зоны и применение урсодезоксихолевой кислоты для изменения состава рефлюктата.

Патогенез и сложности терминологии

В норме желчь не попадает в желудок. Но при слабости сфинктерного аппарата и повышении давления в двенадцатиперстной кишке ее содержимое может забрасываться не только в желудок, но и пищевод. Это может происходить у пациентов, которые перенесли резекционные операции (гастрэктомию, холецистэктомию), при недостаточности пилоруса и нижнего пищеводного сфинктера, синдроме избыточного бактериального роста в двенадцатиперстной кишке, функциональных расстройствах гастродуоденальной зоны и желчевыводящих путей.

Первоначально для обозначения рефлюкса дуоденального содержимого использовали термин «щелочной рефлюкс», основанный на результатах суточной внутрипищеводной рН-метрии. Предполагали, что внутрипищеводный рН >7,0 может быть использован в качестве непрямого маркера желчи (С.А. Pelegrini, 1978). Однако впоследствии было доказано, что основной причиной повышения рН в пищеводе являются гиперсекреция слюны и/или продукция бикарбоната подслизистыми пищеводными железами, а заброс желчи в желудок и пищевод не коррелирует с защелачиванием (К. R. De Vault, 1993; S. Singh, 1993). Таким образом, термин «щелочной рефлюкс» оказался несостоятельным, а полученные данные стимулировали поиск новых методов изучения состава рефлюктата, кроме внутрипищеводной рН-метрии.

По мнению А.О. Буеверова (2006) и других авторов термин «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс» (ДГЭР) более точно отражает суть явления и патогенетически связывает его с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). ГЭРБ определяется как заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого (Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин, 2003).

Основным агрессивным компонентом дуоденального содержимого признаны желчные кислоты. Изучая состав дуоденогастроэзофагеального рефлюктата, параллельно с мониторированием pH, D. Nehra и соавт. (1999) показали, что суммарная концентрация желчных кислот у пациентов с эрозивным эзофагитом составляет в среднем 124 ммоль/л, а с пищеводом Барретта и/или стриктурой – более 200 ммоль/л. В контрольной группе этот показатель был равен 14 ммоль/л. Пул желчных кислот, забрасываемых в дистальный отдел пищевода, был представлен в основном холевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Хотя ДЭГР наблюдали при различных значениях рН, была обнаружена корреляция между кислыми рефлюксами и попаданием в пищевод тауриновых конъюгатов желчных кислот.

Определение соотношения билиарного и кислого компонентов рефлюктата имеет значение при оценке прогноза и назначении терапии. Установлено, что конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин

обладают более выраженным повреждающим эффектом на слизистую оболочку пищевода при кислом рН, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин, наоборот, более токсичны при нейтральном и слабощелочном рН, поэтому их повреждающее действие в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса (М.F. Vaezi, 1999; J.E. Richter, 2001; D. Nehra, 2003). Эти данные могут объяснять факт отсутствия адекватного клинического ответа на прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) у 15-20% больных ГЭРБ. Более того, длительное поддержание пищеводного рН, близкого к нейтральным значениям, может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия, которые являются предраковыми состояниями (G. Tytgat, 2003). C.A. Gutchow и соавт. (2002) убедительно продемонстрировали роль билиарного рефлюкса в сочетании с кислым рефлюксом в патогенезе цилиндрической метаплазии пищеводного эпителия, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

Таким образом, роль желчных кислот в повреждении слизистых оболочек достоверно установлена. Изолированный, т.е. не имеющий примеси соляной кислоты, рефлюкс дуоденального содержимого возможен только в условиях полного анацидного состояния, например, после тотальной гастрэктомии. Гораздо чаще встречается смешанный рефлюкс. Вместе с тем доказана возможность повреждения слизистой оболочки пишевода вследствие ДГЭР при гипо- или анацидности, в том числе медикаментозной (на фоне приема ИПП). С учетом важной роли желчных кислот в повреждении слизистой оболочки пищевода при ДГЭР термин «билиарный рефлюкс» также имеет право на существование. А локализация повреждения описывается терминами «билиарный рефлюкс-гастрит» или «эзофагит».

Клиника и диагностика

Специфических симптомов билиарного рефлюкс-гастрита или эзофагита нет. M.F. Vaezi и J.E. Richter (1995) отмечают, что в отличие от классического кислого рефлюкса, ДГЭР реже проявляется изжогой, регургитацией и дисфагией. Чаще, чем при кислом рефлюксе, выявляются симптомы диспепсии. На заброс желчи в желудок и пищевод могут указывать жалобы на боль в эпигастрии после еды, тошноту, горечь во рту, рвоту желчью. У пациентов, получающих лечение ГЭРБ, перечисленные симптомы не проходят и даже могут усиливаться на фоне приема ИПП, что объясняется вышеописанными взаимодействиями билиарного и кислого рефлюксов. Поскольку билиарный рефлюкс нарушает процессы полостного пищеварения в двенадцатиперстной кишке, могут наблюдаться кишечный дискомфорт и нарушения стула, а при длительном хроническом течении также признаки мальнутриции: потеря в весе, общая слабость, анемия, сухость кожи.

В любом случае на основании симптомов билиарный рефлюкс можно только заподозрить. Для подтверждения диагноза необходимо тщательное обследование. Программа-минимум включает эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС); ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы и желчного пузыря; общий и биохимический анализы крови с определением фракций билирубина. Эти исследования позволяют подтвердить наличие рефлюкс-гастрита и/или эзофагита, предраковых изменений слизистых оболочек (после гистологического исследования биоптатов), сопутствующих заболеваний или аномалий развития перечисленных органов, которые могут быть причиной ДГЭР.

Золотым стандартом диагностики билиарного рефлюкса считается фиброоптическая спектрофотометрия, основанная на определении абсорбционного спектра билирубина как основного маркера желчи. Метод и прибор были зарегистрированы в 1993 г. под названием Bilitec 2000. Портативный фотометр позволяет регистрировать частоту и продолжительность поступления желчи в желудок и пищевод в течение суток, а в сочетании с 24-часовой рН-метрией дает более полный профиль рефлюксной болезни.

Комбинация пищеводной рН-метрии и хроматографического исследования рефлюктата позволяет оценить профиль забрасываемых в пищевод желчных кислот и его корреляцию с уровнем рН, но этот метод доступен только для клинических исследований.

Лечени

Поскольку билиарный рефлюкс и его последствия (рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит) обусловлены органическими заболеваниями гастродуоденальной зоны или резекционными хирургическими вмешательствами, то на первый план выходят лечение основного заболевания или коррекция послеоперационных синдромов, послуживших причиной ДЭГР.

Применение антисекреторной терапии ИПП при билиарном рефлюксе, как уже отмечалось, не всегда оправданно ввиду возможного повышения токсичности неконъюгированных желчных кислот при достижении гипоацидного состояния.

Антацидные и обволакивающие средства нейтрализуют соляную кислоту, связывают лизолецитин и желчные кислоты, а также повышают устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов, однако их действие кратковременно и не влияет на причины рефлюкса.

Для восстановления нормальной моторики ЖКТ назначают прокинетики, что обусловлено их способностью к стимуляции опорожнения желудка, нормализации двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшению частоты спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, нормализации оттока желчи, нормализации рефлекса опорожнения желчного пузыря в ответ на прием пищи.

Единственным патогенетически обоснованным воздействием на собственно билиарный компонент рефлюктата является назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), действие которой реализуется на уровне энтерогепатической циркуляции желчных кислот. УДХК – третичная гидрофильная желчная кислота, которая в норме синтезируется в гепатоцитах и тонкой кишке, является естественным компонентом желчи, но в отличие от первичных и вторичных гидрофобных желчных кислот не токсична. Содержание УДХК в общем пуле желчных кислот не превышает 5%, дополнительное введение УДХК извне дозозависимо повышает это соотношение. При систематическом приеме препаратов УДХК она становится основной желчной кислотой в гепатоцитах и в составе желчи, вытесняя из энтерогепатического оборота токсичные желчные кислоты – холевую, хенодезоксихолевую, литохолевую - путем конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике.

У пациентов с билиарным рефлюксом УДХК замещает гидрофобные желчные кислоты в составе рефлюктата и предотвращает индуцированный ими апоптоз эпителиоцитов, что ведет к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек желудка и пищевода.

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием больных, перенесших резекционные операции на желудке, а также имевших ДЭГР другой этиологии, прием УДХК ассоциировался с достоверной редукцией симптомов рефлюкса в течение 1 мес (А.В. Stefaniwsky et al., 1985; Р. Раzzi et al., 1989). Это сопровождалось увеличением доли УДХК до 50% от общего пула желчных кислот в аспирате желчи из желудка при одновременном уменьшении содержания холевой, деоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот.

Эндоскопия с гистологическим исследованием биоптатов, проведенная после 6 нед терапии УДХК у пациентов с билиарным рефлюксом после холецистэктомии, показала, что в 29% случаев произошла полная редукция признаков рефлюкс-гастрита, а в остальных случаях отмечалась положительная динамика. Это сопровождалось статистически достоверным снижением экспрессии маркера эпителиального повреждения — эпидермального фактора роста (М. Ozkaya et al., 2002).

На украинском фармацевтическом рынке заслуживает внимания качественный и доступный препарат Урсолив (Мега Лайфсайенсиз) в капсулах с дозировкой по 250 мг урсодезоксихолевой кислоты. Кроме лечения билиарного рефлюкстастрита, Урсолив используется при терапии холестатических заболеваний печени, а также применяется для медикаментозного растворения холестериновых конкрементов желчного пузыря.

Эффективность препарата Урсолив у пациентов с хроническим гепатитом разной этиологии с синдромом холестаза изучалась в исследовании О.И. Федив и соавт. (2014). На фоне базисной терапии препаратом Урсолив в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 1 мес наблюдались купирование абдоминального болевого синдрома, симптомов диспепсии, кожного зуда; редукция астено-невротических проявлений (утомляемости и раздражительности). Клиническое улучшение сопровождалось нормализацией лабораторных маркеров холестаза и цитолиза: общего билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, триглицеридов, АЛТ, АСТ. Под влиянием Урсолива также наблюдалась положительная динамика оценок качества жизни по опросникам **SF-36, GSRS.**

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



М.М. Жайворонок, Медичне науково-практичне об'єднання «МедБуд», м. Київ; О.Б. Динник, ДЗ «Медичний центр телемедицини

Поліпшення візцалізації товстої кишки при ультразвуковому обстеженні за допомогою симетиконц

Продовження. Початок на стор. 3.

Під поняттям «добра візуалізація» розуміли повну відсутність газу в зоні інтересу товстої кишки у горизонтальному положенні та при поворотах на правий або лівий бік. Задовільна візуалізація допускала незначну кількість газу, який не мав істотного впливу на якість УЗ-візуалізації просвіту товстої кишки. При незадовільній візуалізації визначалася значна кількість газу, що заважало провести якісне УЗ-обстеження.

Добра візуалізація ректосигмоїдної зони була досягнута у 48 (70%) пацієнтів основної групи порівняно з 31 (44%) у контрольній групі, часткова візуалізація — у 18 (26%) та 33 (47%) обстежених відповідно і була незадовільною у 5 (4%) пацієнтів основної та 6 (9%) контрольної групи. Добра візуалізація селезінкового кута була досягнута у 57 (82%) пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою (33 хворих, 47%), часткова візуалізація — в 11 (16%) та 35 (46%) обстежених відповідно та не покращилася в 1 (2%) і 2 (7%) пацієнтів відповідно (рис. 5). Добра візуалізація печінкового кута була досягнута у 56 (81%) пацієнтів основної групи порівняно із 45 (65%) у контрольній групі, часткова візуалізація – у 10 (14%) та 20 (29%) обстежених відповідно і не покращилася у 3 (5%) та 4 (6%) пацієнтів відповідно (рис. 6). Добра візуалізація купола сліпої кишки була досягнута у 67 (97%) пацієнтів порівняно з контрольною групою (60 обстежених, 85%), часткова візуалізація — у 2 (3%) та 9 (13%) пацієнтів відповідно і не покращилася в одного (1%) хворого контрольної групи (рис. 7).

Вплив на зменшення вмісту газу в товстій кишці (так звана дегазація) тісно корелює з покращенням візуалізації у більшості пацієнтів. Усі пацієнти переносили процедури добре, без будь-яких побічних ефектів. Жодного разу ТАУЗВ кишки не була відмінена при вадах підготовки пацієнта.

Згідно з даними літератури попереднє (за день і в той самий день) застосування симетикону має позитивний вплив на створення оптимального акустичного вікна під час дослідження заочеревинних органів та тканин, зокрема при УЗ-візуалізації підшлункової залози [14, 17]. У наших дослідженнях, присвячених ТАУЗВ товстої кишки, ми і раніше спостерігали позитивний ефект симетикону при попередньому призначенні під час підготовки товстої кишки [2]. Саме в цій

роботі вперше запропоновано заходи, які доцільно використовувати у разі незадовільної підготовки пацієнта, що визначається на першому етапі УЗД – під час безконтрастного оглядового дослідження кишечнику. Лікар УЗД має змогу не відміняти дослідження, а перейти до другого, контрастного етапу, з корекцією вад підготовки додаванням до ДР симетикону безпосередньо під час огляду.

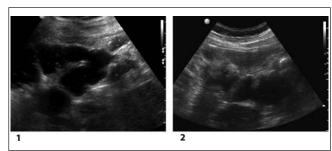


Рис. 5. ТАУЗВ селезінкового кута ободової кишки з ДР 1 – добра візуалізація, 2 – задовільна візуалізація.

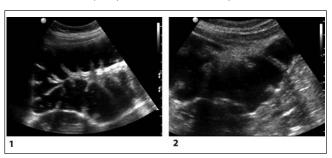


Рис. 6. ТАУЗВ печінкового кута ободової кишки з ДР добра візуалізація, 2 – задовільна візуалізація.

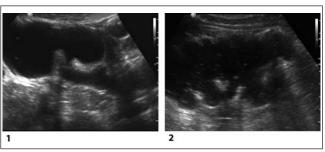


Рис. 7. ТАУЗВ купола сліпої кишки з ДР добра візуалізація, 2 – задовільна візуалізація.

- 1. Застосування симетикону (Еспумізан[®] L) для дегазації в суміші з контрастним ДР має позитивний вплив на якість ТАУЗВ відділів товстої кишки.
- 2. Використання симетикону є простим, безпечним, доступним та ефективним методом покращення візуалізації відділів товстої кишки в амбулаторних умовах порівняно із застосуванням тільки чистої дистильованої води в якості контрастного ДР.

Література

- 1. Гапченко В.В., Абдуллаєв Р.Я., Динник О.Б., Жайворонок М.М. Можливості сучасної ультразвукової діагностики захворювань товстої кишки: навч. посіб. — X.: Нове слово, 2008. — 40 с.
- 2. Динник О.Б., Жайворонок М.Н. Ультразвукове обстеження: вплив підготовки хворого на якість отриманої інформації // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 15 (466). — С. 13-14.
- 3. Жайворонок М.М., Динник О.Б. Можливості ультразвукової колонографії в діагностиці та скринінгу захворювань товстої кишки: тези і матеріали наук.-практ. конф. «Інноваційні технології в ультразвуковій діагностиці», м. Київ, 7 квітня, 2011 р. – С. 36-37
- 4. Митьков В.В. Влияние подготовки больного на качество получаемой информации при проведении ультразвукового исследования органов и структур брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза // Consilium medicum. Гастроэнтерология . — 2009. — № 2.
- 5. Эспумизан®: решение проблем живота для всех возрастов // Пресс-
- служба еженедельника «Аптека». 2007. № 7 (578). С. 16. 6. Решетілов Ю.І., Кузнецова Л.П., Васильченко О.Ю. та ін. Впровадження технологій неінвазивного скринінгу в гастроентерології // Гастроентерологія: Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2008. – Вип. 41. -
- 7. Харченко Н.В., Черненко В.В., Червак И.Н. та ін. Использование препарата Эспумизан в практике гастроэнтеролога // Здоров'я України. -
- 8. Шапошникова О.Ф. Сравнительная эффективность и переносимость различных методов подготовки к ультразвуковому исследованию органов брюшной полости // Болезни органов пищеварения. – 2006. T. 8, \mathbb{N}_{2} 2. - C. 103-107. 9. Щербаков П.Л., Дворяковский В.А., Дворяковская Г.М., Якушенко
- Ю.М. Использование пеногасителей в медицинской практике // Consilium medicum. Гастроэнтерология (приложение). 2007. N 2. C. 62-6510. Birtley R.D.N., Burton J.S., Kellet D.N., Oswald B.J., Pennington J.C.
- The effect of free silica on the mucosal protective and antiflatulent properties of polydimethylsiloxane. J Pharm. Pharmac 1973; 25. P. 859-863. 11. Brecevic L., Bosan-Kilibarda I., Strajnar F. Mechanism of antifoaming
- action of simethicone. J Appl Toxicol 1994; 14. P. 207-211. 12. Camilleri M. Functional bowel disease: roles of sensation and motility. Schweiz Med Wochen-schr 2000; 130. – P. 1772-1781.
- 13. Debray C.H., Veyne S., Laurre M. Traitement du meteorisme par certains silicones (dimethyl-poly-silo-xane). Sem Hop Paris 1962; 38: 48-49: 2667-2671.
- 14. Gladisch R., Elfner R., Ulrich H., Heene D.L. [Comparative study of 2 dosage forms of liquid dimethicone for ultrasound premedication]; Vergleichsuntersuchung zweier Dosierungsformen von flussigem Dimeticon zur Sonographie-Pramedikation. Ultraschall Med 1990; 11: 95-99.
- 15. Holtmann G., Gschossmann J., Mayr P., Talley N. A randomized placebo-controlled trial of simeticone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia // Alimentation, Pharmacology and Therapy. - 2002. -
- 16. Jain K., Patel V.P., Pichumoni C. Activated charcoal, simethicone and intestinal gas. A doubleblind study. Ann Intem Med 1986: 105: 61-62.
- 17. Lembcke B., Kehl A., Lankisch P.G. Does an antifoaming agent improve the quality of abdominal ultrasonography? A double-blind study with special reference to the pancreas, the aorta and the para-aortic region: Z Gastroenterol 1985: 23: 628-631.



ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ на нашому саймі ими. health-иа. сощ

повна версія всіх номерів Медичної газеми «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні томери ма всі тематичні номери



3 MICT

O IVI I O I	MINARIAGUIARRIUARUI EDOCEREMIA
Стрессовые поражения ЖКТ у пациент	МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ
профилактика и лечение	
Желудочно-кишечные кровотечения:	
ведения пациентов в Украине и за р	
	РЕКОМЕНДАЦІЇ
Рекомендации EASL по лечению гепаті Краткий обзор ключевых положений .	ита С (2014) 24-2
Поліпшення візуалізації товстої кишки	ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
при ультразвуковому обстеженні за	допомогою симетикону ов
Билиарный рефлюкс: современные представления и возм	ожности терапии
Абдоминальный болевой синдром при панкреатита и дискинезиях желчевы	ыводящих путей:
терапевтические возможности мебе Ю.М. Степанов	верина
Хвороби органів травлення та гастроеі України: здобутки, проблеми та шля	яхи їх вирішення
Ведение больных с отрыжкой, икотой	10-1
	16-1
Функциональная диспепсия и хеликоб практические аспекты ведения паци	ента
А.Э. Дорофеев	19-2
Современная антихеликобактерная те успехи и пути преодоления неудач И.Н. Скрыпник	:рапия: 2
Современные подходы к эрадикации і	инфекции Helicobacter pylori:
здоровый консерватизм и необходи С.М. Ткач	мые новшества 2
	ДИТЯЧА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
Выбор терапии кислотозависимых заб в педиатрической практике	ей олеваний 1
	ГЕПАТОЛОГІЯ
Показатели железа в организме: поче при хронических заболеваниях пече М.Б. Шербинина	му важно знать их уровень ени? 1
Первичный склерозирующий холанги	гу пациента с целиакией,
осложненный эмпиемой желчного п Успешная послеоперационная терапи	RCHEVI
Печеночная энцефалопатия 2-3 стадии и нутритивная недостаточность на ф	оне алкогольного цирроза печени
	30-3
α-Липоевая кислота – универсальный применение при алкогольных, виру	
•	3
В помощь клиницисту Коэффициент Де Ритиса: современное значение в диагностик	е заболеваний печени4
Прогнозирование результатов противо хронического гепатита С на основан	эвирусной терапии ии исследования
неинвазивных маркеров фиброза И.А. Зайцев	4
	ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
Особливості лікування хворих на хрон після перенесеної холецистектомії Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук	іічний панкреатит 38-3
Диететика в жизни и жизнь в диетолог	дієтологія
Факты о питании – напрямую и откров в диалоге с видным ученым-диетоло	венно –
Как преодолеть скрининг-резистентно	КОЛОПРОКТОЛОГІЯ
С.В. Музыка	сть при подготовке к колоноскопии <i>:</i> 1
Оптимизация лечения и профилактики	и гнойно-воспалительных

Новости

Макмирор (нифуратель) — новое решение проблем лямблиоза и инфекции Helicobacter pylori у детей

Лямблиоз – повсеместно распространенное заболевание, вызываемое паразитированием в тонкой кишке человека жгутиковых простейших Giardia lamblia, причем распространенность лямблиоза среди детей в 5-6 раз выше по сравнению со взрослыми. При выборе противолямблиозного препарата для лечения детей главным требованием наряду с эффективностью является безопасность. Этим требованиям в полной мере соответствует антипротозойный и антимикробный препарат нитрофуранового ряда Макмирор (нифуратель).

Нифуратель обладает широким спектром действия в отношении патогенных простейших и бактерий, включая лямблии, амебы, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, aнаэробы Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, патогены рода Shigella, Salmonella, Klebsiella spp., Enterobacter spp. и др.

К преимуществам Макмирора следует отнести новый механизм антимикробного действия, к которому практически не развивается резистентность возбудителей, преимущественный путь выведения почками без вовлечения дезинтоксикационных резервов печени, способность восстанавливать нормальный биоценоз кишечника благодаря стимуляции роста лакто- и бифидобактерий.

Применение препарата Макмирор в комплексной терапии лямблиоза у детей гарантирует быстрый, надежный и безопасный терапевтический эффект.

Helicobacter pylori колонизирует до 50% населения мира и является доказанным причинным фактором патологии гастродуоденальной зоны, а также ряда других заболеваний. Детское население легче инфицируется, особенно в развивающихся странах, а длительное персистирование H. pylori повышает риск развития рака желудка.

При назначении эрадикационной терапии, которая показана у детей с хеликобактерассоциированными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, врачи все чаще сталкиваются с проблемой роста резистентности H. pylori к кларитромицину и метронидазолу. Современной альтернативой метронидазолу является нифуратель, к которому практически не развивается устойчивость H. pylori. Имеющиеся на сегодняшний день данные убедительно свидетельствуют о том, что использование нифурателя в схемах антихеликобактерной терапии у детей и подростков обеспечивает высокие показатели эрадикации. Например, при назначении квадротерапии эффективность эрадикационных схем с включением Макмирора достигает 97,8%, а в терапии с препаратами висмута и амоксициллина - 92% (Нижевич А.А. и соавт., 2005; Щербаков П.Л., 2007; Конаныхина С.Д., 2006).

На основании анализа доказательной базы и с учетом высокой безопасности препарат Макмирор включен в унифицированные клинические протоколы оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (приказ МЗ Украины № 59 от 29.01.2013) в схемы лечения острых и хронических форм лямблиоза, а также в схемы антихеликобактерной терапии у детей:

- однонедельную тройную терапию с препаратом висмута (преимущественно для детей до 12 лет);
- однонедельную тройную терапию с ингибитором протонной помпы (преимущественно детям после 12 лет):
- однонедельную квадротерапию (терапию второй линии у детей старше 12 лет).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

AHOHC



Шановні колеги!

Українське товариство терапевтів та кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця запрошують вас взяти участь

у науково-практичній конференції

«Дні гастроентерології в Києві»,

яка відбудеться 20-21 листопада 2014 року.

У програмі конференції «Персоніфікована та геномна медицина в гастроентерології — погляд у майбутнє» будуть висвітлені найновіші погляди на сучасні можливості генетичної та молекулярної діагностики, лікування та профілактики патології шлунково-кишкового тракту та внутрішніх органів, розглянуті підходи до персоніфікованої медицини.

На секційних засіданнях конференції обговорюватимуться актуальні питання діагностики, лікування та профілактики захворювань стравоходу, шлунка, кишечнику, гепатобіліарної системи та підшлункової залози.

Конференція внесена до Реєстру заходів та науково-практичних конференцій МОЗ України. Усі учасники отримають сертифікати. Матеріали конференції будуть надруковані в журналі «Лікарська справа». Журнал цитується у Scopus, Medlayn, Publayn, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань.

З питаннями щодо участі в конференції звертатися до Оргкомітету. Електронна адреса: ukr_tov_ther@mail.ru тел.: +38 (066) 784-23-60



Абдоминальный болевой синдром при обострениях хронического панкреатита и дискинезиях желчевыводящих путей: терапевтические возможности мебеверина

Боль является основной причиной обращения пациентов с обострениями хронического панкреатита (ХП) за медицинской помощью; при госпитализации они описывают боль как «невыносимую». Нарушения моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей также сопровождаются выраженным болевым синдромом. Об особенностях и современных принципах купирования боли при ХП и дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) рассказал директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.



Ю.М. Степанов

Каковы причины и особенности болевого синдрома при хроническом панкреатите?

- Достижения молекулярной биологии, а также прогресс в области хирургии поджелудочной железы (ПЖ) позволили установить многочисленные механизмы возникновения боли при ХП. Считается, что основными являются периневральное воспаление и повышение давления в протоках ПЖ. Частым явлением при ХП является формирование псевдокист, в которых накапливается агрессивный панкреатический сок. Его прямое воздействие на нервные окончания приводит к раздражению нервных ганглиев и возникновению выраженной боли. В последнее время все больше внимания уделяется неврогенным причинам хронизации боли – висцеральной гипералгезии, нейропатии нервов, иннервирующих ткань ПЖ, сенситизации периферических нервов и структур центральной нервной системы к болевым импульсам. Вследствие анатомической связи главного панкреатического протока с желчевыводящими путями причины боли могут иметь смешанное (панкреатическое и билиарное) происхождение. Так, вероятность развития хронического панкреатита находится в прямой зависимости от стажа желчнокаменной болезни.

R.W. Ammann et al. еще в 1999 г. предложили классифицировать абдоминальную боль при ХП на тип A, для которого свойственны короткие рецидивирующие эпизоды, и тип B, при котором наблюдаются постоянные, длительные боли. Боль типа A преобладает у пациентов на поздних стадиях идиопатического ХП или при наследственном ХП, и такие приступы боли лучше поддаются консервативному лечению. Тип B чаще встречается при алкогольном ХП и на ранних стадиях идиопатического ХП, ассоциируется с местными осложнениями (псевдокистами, обструктивным холестазом) и более чем в половине случаев требует хирургического вмешательства.

Следует учитывать, что восприимчивость к боли и эффективность терапии зависят не только от биологических, но и от психосоциальных факторов. Подходы к купированию боли должны основываться на понимании того, что конечное восприятие боли с присущей человеку эмоциональной окраской и проекцией в будущее происходит в коре головного мозга и является результатом сложного взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем всех уровней периферической и центральной нервной системы. О важной роли нейрогенного и психогенного факторов свидетельствуют наблюдения, которые показывают, что ответ на плацебо у данной категории пациентов один из самых высоких — 20-30% (С. Forsmark, 2013).

• Каковы принципы медикаментозного купирования боли при ХП?

— Лечение болевой формы XП остается трудной задачей даже для специалистов, которые прицельно занимаются проблемой боли. Медикаментозное лечение, как правило, подбирается эмпирически и носит симптоматический характер. Ответ на терапию у конкретного пациента трудно спрогнозировать.

Одно из основных условий купирования боли при панкреатите — создание функционального покоя ПЖ, для чего в первую очередь назначаются препараты панкреатических ферментов и ингибиторы протонной помпы, которые подавляют внешнесекреторную функцию органа. Заместительная ферментная терапия может облегчать боль при ХП за счет подавления холецистокинин-индуцированной гиперсекреции панкреатического сока и восстановления процессов полостного пищеварения, хотя проведенные к настоящему времени клинические исследования не позволяют дать однозначную оценку противоболевому эффекту ферментных препаратов.

Из медикаментозных средств для купирования боли у пациентов с $X\Pi$ в развитых странах чаще всего применяются нестероидные противовоспалительные препараты,

наркотические аналгетики (трамадол), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, сертралин, пароксетин и др.), панкреатические ферменты, октреотид (J. Lieb et al., 2009). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании S.S. Olesen et al. (2011) прием антиконвульсанта прегабалина в дозе 150-300 мг 2 раза в сутки способствовал достоверному уменьшению выраженности боли примерно на 32% и улучшению качества жизни пациентов с ХП уже через 3 недели терапии. В некоторых РКИ обезболивающий эффект у отдельных категорий пациентов с ХП продемонстрировали антиоксиданты. Предпочтения врачей зависят от страны. Так, в США трамадол является популярным аналгетиком при ХП, но в Украине для купирования панкреатической боли почти не используется.

Уменьшить болевые ощущения, вызванные повышением протокового и тканевого давления в ПЖ, а также сопутствующим спазмом сфинктера Одди, позволяют спазмолитики. Следует отдавать предпочтение препаратам с селективным миотропным действием. Одним из таких препаратов является мебеверин (Меверин корпорации «Артериум»). Основной механизм его действия — блокада поступления ионов натрия в гладкомышечные клетки. Второй механизм обусловлен блокадой пополнения внутриклеточных депо ионами кальция, что играет важную роль в регуляции тонуса и сократительной способности мышечного волокна. Это в конечном итоге приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации, что предупреждает развитие длительной релаксации миоцита.

Низкая системная биодоступность мебеверина (менее 10%) позволяет обеспечить избирательное действие на органы пищеварения при минимальном риске развития побочных эффектов. Мебеверин устраняет спазм там, где это необходимо, без влияния на нормальную перистальтику кишечника и тонус кровеносных сосудов.

Проводились ли в Украине клинические исследования эффективности селективных спазмолитиков у пациентов с XП?

— На базе Института гастроэнтерологии НАМН Украины, кафедры гастроэнтерологии и терапии ФПО Днепропетровской медицинской академии проводилось постмаркетинговое проспективное сравнительное исследование селективного спазмолитика мебеверина (Меверин корпорации «Артериум») и неселективного дротаверина при лечении ХП.

В исследовании приняли участие 60 больных XП в стадии обострения. Пациентов слепым методом рандомизировали в две группы: основную (n=40) и контрольную (n=20). Пациенты основной группы в качестве спазмолитика с обезболивающим эффектом получали Меверин по 200 мг 2 раза в сутки утром и вечером. В контрольной группе применялся дротаверин по 40 мг 3 раза в сутки. Кроме того, все больные получали лечение XП в соответствии со стандартами: ферментные препараты, ингибиторы протонной помпы, желчегонные средства, пробиотики.

До начала лечения пациенты предъявляли типичные для обострения XП жалобы. Болевой синдром, представленный болью в левом подреберье, встречался у 95% пациентов, боль в эпигастрии — у 70%, в правом подреберье — у каждого четвертого пациента, что объясняется частым сочетанием XП с патологией желчевыводящих путей (билиарнозависимый панкреатит).

На фоне приема спазмолитиков прослеживалась четкая позитивная динамика. На 10-й день пациенты отмечали одинаковое улучшение в обеих группах, но на 20-е сутки в основной группе частота боли на фоне приема препарата Меверин была достоверно меньшей, чем при приеме дротаверина: 10 против 20%. Полное исчезновение боли

в основной группе также отмечалось достоверно раньше, в среднем на 11-й день, чем в контрольной группе, что свидетельствует о более раннем обезболивающем эффекте препарата Меверин по сравнению с дротаверином.

По результатам заполнения больными опросника качества жизни SF-36, на фоне лечения Меверином и дротаверином значительно улучшались основные показатели физического и психического здоровья, особенно выраженно на фоне приема препарата Меверин.

Терапия препаратом Меверин хорошо переносилась, побочных эффектов не отмечалось. В группе дротаверина у одного больного возникла головная боль, и он отказался от приема препарата на 6-й день. У троих пациентов наблюдались диспепсические явления, такие как запор, изжога, тошнота, горечь во рту.

По результатам исследования мы сделали следующие выводы:

- У больных хроническим панкреатитом мебеверин (Меверин корпорации «Артериум») оказывает более выраженные спазмолитический и обезболивающий эффекты, которые развиваются раньше и длятся дольше, чем на фоне приема дротаверина.
- Меверин как селективный для ЖКТ спазмолитик достаточно безопасен и хорошо переносится, что позволяет назначать его без ограничений при наличии сопутствующей патологии у пациентов пожилого возраста.

? Изучалось ли влияние мебеверина на болевой синдром у пациентов с ДЖВП?

— Согласно Римскому консенсусу по функциональным расстройствам органов пищеварения от 1999 г. (Римские критерии II) вместо термина «дискинезия желчевыводящих путей» рекомендуется использовать термин «дисфункция сфинктера Одди», так как именно спазм этого сфинктера, который является основным регулятором поступления желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, служит причиной спастической абдоминальной боли. В связи с высокой избирательностью действия мебеверина на сфинктер Одди было логичным изучить клиническую эффективность препарата у данной категории больных.

В 2011 г. нами опубликованы результаты исследования эффективности мебеверина в купировании абдоминальной боли различного генеза (Ю.М. Степанов, С.В. Косинская, А.О. Алексеенко). В него включили и 20 пациентов с ДЖВП (10 - c гипомоторным и 10 - c гипермоторным типом), которые получали Меверин в дозе 200 мг 2 раза в сутки утром и вечером. На фоне лечения прослеживалась четкая позитивная динамика болевого синдрома: на 10-й и 20-й дни наблюдения частота основной жалобы пациентов - боли в правом подреберье - уменьшилась статистически достоверно в основной группе по сравнению с контрольной, где пациенты получали стандартное лечение ДЖВП без применения Меверина. Также в основной группе достоверно быстрее исчезали пузырные симптомы и тошнота. 110 данным дуоденального зондирования, у пациентов со спазмом сфинктера Одди на фоне приема Меверина отмечалось достоверное относительно контрольной группы сокращение времени закрытого сфинктера, что подтверждает спазмолитический эффект мебеверина. Таким образом, применение препарата Меверин в составе комплексной терапии ДЖВП как по гипермоторному, так и по гипомоторному типу, обеспечивало эффективное купирование болевого синдрома и нормализацию желчеотделения.

Таким образом, селективный миотропный спазмолитик Меверин является эффективным и безопасным средством для купирования болевого синдрома и коррекции нарушений моторики у пациентов с хроническим панкреатитом и дискинезиями желчевыводящих путей.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



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
- В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- **Б.М. Маньковський,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- **О.М. Пархоменко,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
- **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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- **Н.В. Харченко,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
- гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Людмила Жданова ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Володимир Савченко

ШЕФ-РЕДАКТОР Дмитро Молчанов випускаючий редактор Станіслава Шапошнікова точки зору авторів. **МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко**

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ольга Радучич начальник редакторського відділу Лідія Тралло

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Назаренко

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ І**нна Мартиненко** ДИЗАЙНЕРИ Максим Маліков

Олена Дудко Ірина Лесько Тарас Безлюла

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкирова Андрій Присяжнюк

АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Мирослава Табачук НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайчев ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Зоя Маймескул

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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи

та інших відомостей відповідають автори Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу

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

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com Контактні телефони:

Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98

Газета віддрукована в ДП «Преса України»,

Підписано до друку 10.09.2014 р. Замовлення № . Наклад **20 000** прим.

Юридично підтверджений наклад.

Передплата з будь—якого місяця! У кожному відділенні «Укриошти»! За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ — XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

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» 3 2003 року



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

Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення



Ю.М. Степанов

Хвороби органів травлення (ХОТ) є другою причиною звертань усіх вікових груп населення за медичною допомогою після патологій органів дихання. В Україні щорічно збільшується кількість хворих, які потребують спеціалізованої гастроентерологічної допомоги. Ситуація загострюється за умов складного соціально-економічного становища та погіршення екологічної ситуації, що, як відомо, має безпосередній вплив на виникнення патології органів травлення. Незважаючи на те що, за даними ВООЗ, здоров'я громадян лише на 8-10% залежить від роботи системи охорони здоров'я, по мірі економічного та соціального прогресу зусилля держави у цьому напрямку повинні зростати.

Сучасні тенденції розвитку охорони здоров'я, особливо з урахуванням фінансовоекономічної кризи, спрямовані на більш ефективне використання матеріальних та кадрових ресурсів, посилення профілактики, підвищення якості діагностично-лікувального процесу. Система охорони здоров'я України в цілому зберегла основи системи охорони здоров'я попередніх років і частково її потенціал.

Сьогодні актуальними проблемами є вкладання кадрових, матеріальних та фінансових ресурсів у розвиток галузі, що створить підстави для реформування охорони здоров'я. Одна з головних умов проведення цієї роботи — намагатись зберегти всі існуючі ресурси: матеріальні, трудові, фінансові, що передбачає не знищення інститутів охорони здоров'я, а зміну їх функцій, методів роботи, системи фінансування та взаємозв'язків.

Гастроентерологічна допомога відноситься до вторинної (медико-санітарної) допомоги — це спеціалізована медична допомога, що надається лікарями, які мають відповідну спеціалізацію і можуть забезпечити більш кваліфіковане консультування, діагностику, профілактику та лікування, ніж лікарі загальної практики — сімейні лікарі.

Гастроентерологічна допомога в Україні — це доступне для всіх, безкоштовне медичне лікування захворювань органів травлення, медична профілактика більшості цих захворювань, санітарна просвіта. Потреба у такій допомозі обумовлена, передусім, високою поширеністю гастроентерологічної патології (серед якої перші місця посідають хвороби гастродуоденальної зони та біліарної системи), а також необхідністю покращення профілактики та лікування пацієнтів із такими захворюваннями.

Реформування системи надання спеціалізованої гастроентерологічної допомоги повинно здійснюватися з урахуванням її взаємозв'язку з іншими службами охорони здоров'я. Ураження органів травлення здатні ускладнювати й обтяжувати перебіг інших хвороб. Проте на сьогодні через недосконалість статистичної звітності ускладнюється створення об'єктивної картини захворюваності та поширеності органів травлення. Статистичні дані охоплюють лише незначну частку патології, що створює певні труднощі у реєстрації, а головне у трактуванні показників здоров'я щодо ХОТ. Разом із тим потреба в такій інформації має державну значущість, якщо взяти до уваги, що ці захворювання вражають осіб переважно працездатного віку, переважно набувають хронічного перебігу з частими рецидивами та ускладненнями, які призводять до оперативних втручань. На сьогоднішній день стосовно цієї проблеми мають місце позитивні зміни, а саме: у 2013 р. Центром офіційної статистики МОЗ України стосовно гастроентерологічної патології вперше були представлені окремими статистичними розділами показники за такими нозологіями, як гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), диспепсія, хвороба Крона (ХК), неспецифічний виразковий коліт (НВК), синдром подразненого кишечнику (СПК), целіакія.

Сьогодні в Україні основними нозологіями, що формують розповсюдженість та захворюваність XOT, є хронічний гастрит і дуоденіт (ХГІД), хронічний холецистит і холангіт (XXIX), виразкова хвороба (BX), хвороби підшлункової залози (ХПЗ). Складною залишається проблема із хворобами кишечнику, хронічним гепатитом (ХГ), жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) і цирозом печінки (ЦП), рівень захворюваності та поширеності яких поступово зростає.

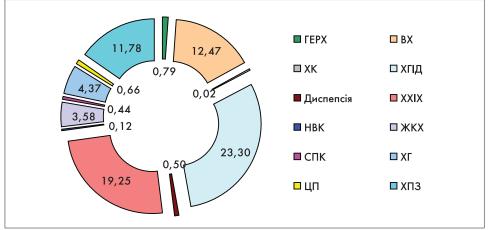


Рис. 1. Питома вага окремих нозологічних форм у структурі ХОТ в Україні в 2013 році (%)

На сьогодні в Україні зареєстровано 8 151 283 хворих на ХОТ, з них 55,0% хворі на ВХ, ХГІД та ХХІХ, поширеність яких становить, відповідно, 2239,8; 4186,5 і 3457,7 пацієнта на 100 тис. населення (рис. 1).

Динаміка показників виглядає таким чином: поширеність XOT за останні 5 років (2009-2013 рр.) зросла на 1,2% і у 2013 р. складала 17 965,2 проти 17 753,7 у 2009 р. на 100 тис. населення. Показник захворюваності знизився на 7,9% і становив 2760,1 у 2013 р. (рис. 2). Характерне підвищення поширеності водночас зі зменшенням захворюваності свідчить про збільшення кількості хворих на гастроентерологічну патологію.

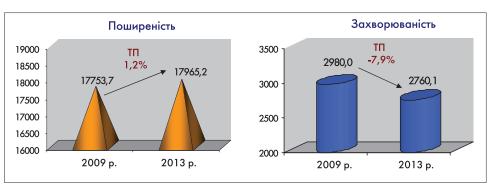


Рис. 2. Динаміка показників поширеності та захворюваності на ХОТ (на 100 тис. населення)

На формування показника захворюваності ХОТ значно впливає рівень захворюваності ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). За даними світової статистики, ВХ є одним із захворювань внутрішніх органів (6,0-10,0%), яке зустрічається найчастіше, але в розвинутих країнах в останні роки відзначається суттєве зниження захворюваності та зменшення частоти тяжких ускладнень. У значній мірі це зумовлено покращенням діагностики та підвищенням ефективності консервативного лікування. В Україні захворюваність на ВХ залишається високою. За даними Центру статистики Міністерства охорони здоров'я України, щорічно на диспансерному спостереженні знаходяться майже 1 млн хворих на ВХ, кожний другий лікується в стаціонарі, більше третини користуються листком непрацездатності повторно. Абсолютна кількість випадків ВХ становила у 2013 р. 1 016 276, показник на 100 тис. населення — 2 239,8, темп зниження захворюваності з 2009 р. — 2,8%. Слід зазначити, що загальна кількість хворих, діагноз ВХ яким було встановлено вперше, у країні за п'ятирічний період зменшилась на 16,5% і дорівнювала 51 010 у 2013 р., показник — 112,4 на 100 тис. населення (рис. 3).

Велика соціальна значущість ХГІД визначається його високою питомою вагою (23,3% у 2013 р.) у структурі гастроентерологічної патології. Зростання ХГІД є прогнозованим, оскільки залежить не тільки від рівня розвитку медицини, а й від соціальних умов життя населення. У 2013 р. показник поширеності був зафіксований на рівні 4186,5 на 100 тис. населення і на 1,5% був нижчим, ніж у 2009 р., захворюваність за 5 років зменшилась на 15,0% і становила у 2013 р. 417,6 на 100 тис. населення.

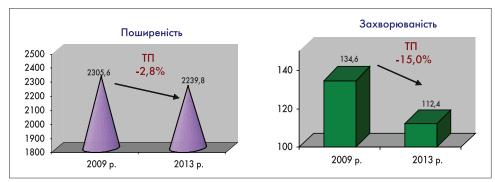


Рис. З. Динаміка показників поширеності та захворюваності на ВХ (на 100 тис. населення)

Формування несприятливої ситуації за ХОТ виражається у обтяженні ресурсоємною патологією, передусім жовчного міхура, жовчовивідних шляхів та печінки. Відомо, що вартість діагностичних, лікувальних та профілактичних процедур стосовно цих захворювань є однією з найвищих.

Хронічному холециститу належить центральне місце серед захворювань біліарної системи. Проблему до кінця не вирішено, і рівень захворювання наносить великі економічні збитки, через те що продовжує зростати. З приводу хронічного холециститу в 13,3% випадків хворі госпіталізуються по два, три і більше разів на рік, причому до 6,8% — протягом одного року. Ця хвороба триває, роками та десятиліттями, причому періоди ремісії чергуються із загостреннями.

У структурі XOT серед дорослого населення у 2013 р. XXIX становив 19,2%. Показник поширеності на 100 тис. вказаного населення — 3457,7 проти 3463,4 у 2009 р., тобто знизився на 0,16%. Показник захворюваності патологією у 2013 р. становив

256,2 на 100 тис. населення, за останні 5 років відбулось зменшення кількості вперше встановлених діагнозів на 10,1%.

Поширеність ЖКХ в Україні у 2013 р. зареєстровано на рівні 643,7 на 100 тис. населення. З 2009 р. відмічено її зростання на 9,4%. Захворюваність у 2013 р. становила 89,1 на вказану кількість населення та з 2009 р. не змінилася.

Аналіз стану та динаміки показників захворювань печінки також розкриває проблеми, що потребують уваги. Статистичному обліку в нашій країні підлягають 2 нозологічні одиниці — це $X\Gamma$ та Π . Епідеміологія Π та Π в Україні викликає значний інтерес і особливо актуальна в останні роки, коли набувають значного розповсюдження фактори ризику їх виникнення та прогресування.

Усього у 2013 р. в країні було зареєстровано 356 481 хворих на ХГ. Їх питома вага у загальній структурі ХОТ становила 4,4%, показник поширеності — 785,7 на 100 тис. дорослого населення, що на 3,5% перевищує такий у 2009 р. Показник вперше встановлених діагнозів у 2013 р. становив 58,8 на 100 тис. населення, що виявилося на 17,7% менше, ніж у 2009 р. В Україні немає статистики, яка б відображала реальний рівень захворюваності вірусними гепатитами В і С. В одну статистичну одиницю входять токсичні та алкогольні, метаболічні, медикаментозні і вірусні гепатити. Незважаючи на рішення реєструвати випадки захворювань гепатитами В і С, у статистичних звітах відомостей стосовно цієї проблеми немає. За даними вооз, в Україні інфіковано вірусом гепатиту С близько 3% осіб, за даними наукових досліджень понад 80% випадків ХГ етіологічно пов'язані з вірусами гепатитів В і С, із них 60-64% випадків — з вірусом гепатиту С.

Згідно з сучасними глобальними оцінками, на вірусні гепатити щорічно припадає майже 1 млн випадків смерті. В Європейському регіоні щороку близько 36 тис. осіб помирають від гепатиту В та 86 тис. від гепатиту С. На виконання рішень 63-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (21 травня 2010 р.) Кабінет Міністрів України 9 березня 2011 р. ухвалив Концепцію державної цільової програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 р. Робоча група МОЗ України, до складу якої увійшли керівництво та співробітники ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», розробила Державну програму боротьби з гепатитами. Почалося довгоочікуване життєво необхідне лікування хворих на вірусний гепатит С на базі спеціалізованих медичних закладів. Сьогодні вже розроблено «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С», який затверджено Наказом МОЗ № 233 від 02 04 2014 р.

Аналогічно попередньому захворюванню розвивається ситуація в Україні з ЦП. У 2013 р. показник поширеності ЦП був зареєстрований на рівні 144,4 на 100 тис. населення. З 2009 р. відбулось його зростання на 1,0%. При цьому показник вперше встановлених діагнозів за вказані 5 років знизився на 19,2% і становив у 2013 р. 26,5 проти 32,8 у 2009 р.

Продовжилося збільшення обтяженості населення ХПЗ. Приріст показника її поширеності в Україні за останні 5 років виявився найбільшим (12,8%). Основним чинником зростання показників став стрімкий розвиток комп'ютерних технологій, тобто завдяки впровадженню у практику нативної та ехоконтрастної гармоніки, тривимірної ехографії, адаптивного колорайзингу, ультразвукової ангіографії.

Оцінюючи викладене вище, відзначу, що проблема XOT у нашій країні дуже актуальна. Враховуючи, що широке розповсюдження відбувається по всім нозологіям, перед науковцями, працівниками охорони здоров'я та лікарями стоїть завдання структурної оптимізації надання медичної допомоги гастроентерологічним хворим, своєчасної діагностики й початку лікування.

У 2013 р. у системі охорони здоров'я країни працювали 954 лікарі-гастроентерологи. З 2009 р. кількість фахівців зменшилася на 5,2%, кількість атестованих лікарів підвищилась з 78,2% у 2009 р. до 80,5% у 2013 р. Більше половини атестованих мають вищу кваліфікаційну категорію (53,4%), кожний четвертий — першу. Забезпеченість лікарями-гастроентерологами дорослого населення України в останні роки (2009-2013 рр.) стабілізувалася на рівні 0,22 на 10 тис. населення. Кадрове наповнення має забезпечувати високу якість спеціалізованої допомоги хворим гастроентерологічного профілю

З метою оптимізації надання лікувально-профілактичної допомоги передбачається, що гастроентеролог повинен вміти виконувати спеціальні методи дослідження, які застосовуються в гастроентерології, а також самостійно проводити ендоскопічні хірургічні маніпуляції для зупинки кровотеч зі стравоходу та гастродуоденальної ділянки, самостійно проводити пункційну біопсію печінки під контролем ультразвукової діагностики. Надання додаткових функцій лікарю-спеціалісту має позитивні сторони: пацієнт має можливість отримати більший об'єм медичних послуг. Проте в сучасних умовах здійснити це на практиці проблематично, оскільки матеріально-технічне оснащення закладів охорони здоров'я та кваліфікація лікарів залишаються недостатніми. Сьогодні виникла необхідність у розробці спеціальних програм навчання гастроентерологів проведенню ендоскопії та ультразвукової діагностики, що дозволить скоротити обсяг цих досліджень у спеціалізованих кабінетах.

У гастроентерології необхідно враховувати такі особливості організації процесу діагностики та терапії. По-перше, склад пацієнтів, яким проводиться гастроентерологічне лікування, відрізняється неоднорідністю (від хворих у легкому стані до хворих у тяжкому стані). По-друге, лікар-гастроентеролог тісно взаємодіє зі спеціалістами суміжних клінічних областей, передусім хірургічного профілю, організація роботи яких також може вплинути на хід лікувально-діагностичного процесу в цілому.

Завдяки прогресу в діагностиці та лікуванні захворювань травної системи за останні роки змінилася структура захворюваності. Розроблено й удосконалено методи діагностики, лікування та профілактики ГЕРХ та її передракового ускладнення — стравоходу Барретта. Впровадження у практику антихелікобактерних схем для лікування ВХ дозволило помітно знизити частоту загострень і кількість оперативних втручань із цього приводу, зводячи їх переважно до операцій при ускладнених формах — прориві, кровотечі, стенозі вихідного відділу шлунка. Очевидних успіхів вдалося досягти щодо ендоскопічного хірургічного лікування низки захворювань органів травлення — поліпектомії, холецистектомії тощо. Це дозволило знизити операційну летальність до десятих часток відсотка (у порівнянні з 3-6% за класичних хірургічних втручань). Успішно вирішується проблема гастропатій: вивчено їх патогенез, розроблено заходи профілактики. Викликає особливу тривогу низька частота виявлення злоякісних пухлин травної системи на доінвазивній стадії, коли лікування є найбільш ефективним.

Одним з основних напрямів роботи гастроентеролога повинна стати ефективна диспансеризація, яка відіграє важливу роль у покращенні якісних показників здоров'я населення. Визначальним документом став Наказ МОЗ України № 728 «Про диспансеризацію населення» від 27 серпня 2010 р., згідно з яким в Україні має бути введена обов'язкова щорічна диспансеризація.

Своєчасна та достовірна діагностика повинна здійснюватись на підставі раціонального використання ресурсного потенціалу медичних закладів, зокрема їх діагностичних служб. У нашій країні питання ефективного використання ресурсів має свої особливості. Це зумовлено недостатнім фінансуванням сфери охорони здоров'я та структурними диспропорціями в її діяльності. Мають місце недоліки в забезпеченні ресурсами та організації діяльності діагностичних підрозділів первинної ланки охорони здоров'я, у результаті чого діагностичні можливості її значно обмежені. Зростання об'ємів діагностичних досліджень значно відстає від збільшення кадрового складу лікарів різних напрямів діагностики. У той же час відзначається зростання кадрової диспропорції між чисельністю лікарського та середнього медичного персоналу, особливо у підрозділах рентгенологічної та лабораторної клінічної діагностики.

Недостатня взаємодія спеціалістів діагностичного профілю та клініцистів, відсутність координації їх дій та зумовлене цим нераціональне, економічно необгрунтоване використання діагностичної апаратури призводять до подовження термінів обстеження пацієнтів, подорожчання досліджень та діагностичних помилок. Пацієнтів часто направляють без зазначення діагнозу та мети обстеження. Часто виникають необгрунтовані та повторні призначення обстежень, питома вага яких досягає 20-30% від загального об'єму виконаних тестів.

Сьогодні зберігається висока витратність діагностичних досліджень, чисельне їх дублювання, невідповідність їх об'єму та структури потребам лікувально-діагностичного процесу. Існують значні ризики не отримати очікуваного адекватного діагностичного забезпечення лікувально-профілактичного процесу, не досягти раннього виявлення та зниження запущеності гастроентерологічних захворювань. Основними напрямами діяльності з удосконалення системи діагностики необхідно передбачити підвищення доступності, ефективності та достовірності результатів діагностичних медичних послуг при оптимізації рівня витрат на їх проведення.

Вирішення завдань, які виникли, неможливе без стандартизації. Необхідно орієнтувати лікарів використовувати стандартизовані методи діагностики, лікування, профілактики та реабілітації. Вирішення низки питань щодо надання якісної медичної допомоги може значно покращити стан здоров'я населення України. Тому у зв'язку з вище зазначеним для підвищення якості медичних послуг, їх доступності для всіх верств населення, відповідно до Закону України № 1841-VI «Про затвердження Загальнодержавної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини на період до 2011 р.» від 22.01.2010 р., Програми економічних реформ на 2010-2014 рр. «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава», у якій викладено конкретні кроки з реформування галузі, та наказу МОЗ України № 735 «Про затвердження примірних етапів реформування первинного та вторинного рівнів надання медичної допомоги» від 30.08.2010 р., в Україні важливим напрямом є створення стандартів надання медичної допомоги в розділі «Гастроентерологія» для всіх рівнів та виявлення провідних факторів, від яких залежить якість меличного обслуговування.

Подальший розвиток гастроентерології в сучасних умовах вимагає активної участі в цьому процесі медичної науки, координацію якої в розділі ХОТ в Україні упродовж 50 років здійснює ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Київ). Використовуючи високотехнологічні методи дослідження, спеціалісти цього закладу успішно вирішують основне завдання — збереження та покращення здоров'я населення України у сфері ХОТ. Значний багаторічний досвід роботи в організації медичної допомоги гастроентерологічним хворим і використанням сучасних розробок гастроентерології, а також організація охорони здоров'я дають змогу інституту координувати не тільки наукову проблематику, а й практичні напрями спеціалізованої гастроентерологічної допомоги.

На сьогоднішній день Інститутом гастроентерології здійснюється різноманітна робота: вивчення та обґрунтування закономірностей динаміки показників здоров'я населення; встановлення нових та підтвердження вже існуючих чинників ризику виникнення та перебігу ХОТ; наукове обґрунтування якісно нових підходів до їх лікування, діагностики й профілактики; розробка стандартів медичного забезпечення пацієнтів із гастроентерологічною патологією для закладів амбулаторно-поліклінічної та стаціонарної допомоги з використанням кращих світових методик; виявлення провідних факторів, які впливають на якість медичного обслуговування цієї групи хворих. Здійснюється впровадження в охорону здоров'я вище вказаних питань.

Сучасна медична допомога значною мірою спирається на знання, які накопичувалися в ході наукових досліджень. У будь-якій системі охорони здоров'я процес прийняття рішень є результатом успішного використання наукових даних та практичного застосування рекомендацій, які отримані за їх допомогою.

Дослідження на сьогодні мають достатню доказову базу для розробки клінічних настанов стосовно гастроентерологічної патології, ця проблема є своєчасною та потребує вирішення. Іноді в результаті окремих досліджень виникають питання, що зумовлює розробку стандартизованих технічних керівних принципів передової практики для покращення ефективності ведення пацієнтів із ХОТ.

Клінічна медицина за останні роки з предмету лікарського мистецтва перетворилася на складну виробничу технологію з безліччю специфічних технологічних процесів. Отже, медична допомога бажаного рівня якості може бути отримана тільки в результаті організації та виконання медичних процесів високої якості, для досягнення якої потрібна розробка і впровадження в практику систем об'єктивного контролю, розробка зокрема індикаторів якості медичної допомоги. Розробка сучасної системи управління якістю в лікувальних закладах України є найактуальнішим завданням, яке буде сприяти покращенню ефективності медичної допомоги та зростанню задоволеності споживачів медичними послугами.

Оцінюючи ситуацію у сфері XOT, а саме: зростання показників найбільш соціально значущих захворювань, які формують структуру патології, збільшення щорічних фінансових витрат на лікування, високу клінічну значущість захворювань органів травлення, ще раз підкреслюю необхідність подальшого обгрунтування, розробки і впровадження в практичну охорону здоров'я нових методів діагностики та терапії, спрямованих на підвищення якості життя цієї групи пацієнтів.



АБСОЛЮТНАЯПРОЗРАЧНОСТЬ



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 D 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 эпигастральной 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, Тир-и-Берз, Хенгойд, Мид Гламорган, СF 82 8SJ. Регистрационное свидетельство МЗ Украины: №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.

MOVIPREP и **MOBUПРЕП** — торговые марки, зарегистрированные группой компаний Норжин. * ПЭГ — полиэтиленгликоль (макрогол), АКо — А-комплекс (аскорбиновая кислота + аскорбат натрия) 1. Ell C. et al. AmJ Gastroenterol 2008; 103(4): 883–893.





КОЛОПРОКТОЛОГІЯ • АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

С.В. Музыка, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Как преодолеть скрининг-резистентность при подготовке к колоноскопии?

Наиболее распространенным в Украине злокачественным новообразованием пищеварительной системы остается колоректальный рак. Это одна из немногих локализаций в онкологии, где возможна не только ранняя диагностика, но и вторичная профилактика, которая заключается в выявлении и удалении предраковых образований (колоректальных аденом) во время колоноскопии. Согласно последнему статистическому анализу, опубликованному Американским обществом рака (ACS), успех популяционного скрининга, т.е. снижение показателей заболеваемости и смертности в национальном масштабе, напрямую зависит от доли участия населения в скрининговой программе.

Для того чтобы снизить скрининг-резистентность, то есть процент бессимптомных больных, которые отказываются проходить скрининг, нужно прикладывать немало усилий. Для этого и работают общественные организации с привлечением знаменитостей и СМИ. В этом заключается одна из основных задач врача общей практики и гастроэнтеролога - объяснить своему пациенту необходимость пройти обследование с целью снижения риска смерти от колоректального рака.

К сожалению, интимность самой процедуры диагностики толстой и прямой кишки является не единственным психологическим барьером для больного. Согласно проведенным опросам одним из наиболее частых обоснований отказа от участия в скрининге является нежелание проходить подготовку кишечника. Вследствие доступности в течение длительного времени лишь одного-двух препаратов для пероральной подготовки у пациентов сложилось представление о необходимости обязательного приема нескольких литров слабительного средства. В последние годы на рынке Украины появились средства очистки толстой кишки, создающие гораздо меньше дискомфорта больным, то есть не требующие приема большого количества жидкости за короткий промежуток времени. Но какие факторы нужно учитывать при выборе препарата для подготовки в современных условиях?

Существуют фундаментальные критерии для любого метода подготовки толстой кишки к колоноскопии: уровень толерантности пациента, эффективность очистки и безопасность. Если рассматривать каждый из них в отдельности, то нужно обратиться к результатам исследований по сравнению трех самых распространенных методов пероральной подготовки:

- классической схемы 4 литра полиэтиленгликоля (ПЭГ);
- сочетания двух литров ПЭГ и аскорби-
- препаратов фосфата натрия.

Среди этих трех вариантов есть явный аутсайдер по толерантности согласно результатам метаанализов и рандомизированных исследований - четыре литра ПЭГ, поскольку переносится хуже всего ввиду частых случаев тошноты и рвоты. Анализ качества подготовки проводился во всех сравнительных исследованиях с использованием той или иной шкалы оценки количества содержимого в просвете кишки. Наиболее употребляемой в современной литературе и лучше всего узнаваемой эндоскопистами является Бостонская шкала, которая сводит к минимуму субъективизм оценки (табл.). Эффективность очистки оказалась высокой при использовании всех перечисленных методов при строгом соблюдении инструкции. Наиболее качественную очистку обеспечивает так называемая сплит-схема - подготовка с двухэтапным приемом препарата (утром и вечером), то есть когда колоноскопию планируют на вторую половину рабочего дня.

Безопасность пероральной очистки напрямую зависит от химического состава и осмолярности препарата. В США, где тщательно учитываются все случаи нежелательных реакций, Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало уже не один десяток случаев, когда причиной смерти пациента стала подготовка толстой кишки к диагностическим исследованиям. При этом отмечается, что чаще всего это было связано с несоблюдением инструкции по применению препарата. Необходимо помнить, что все пероральные препараты противопоказаны при наличии клиники нарушения кишечной проходимости. Но кроме общих противопоказаний, есть и специфические для отдельных препаратов, связанные с электролитными нарушениями. Подготовка препаратами фосфата натрия часто сопровождается гиповолемией и гиперфосфатемией, что может стать причиной развития почечной недостаточности и усугубления сердечнососудистой недостаточности. Эти препараты имеют достаточно длинный перечень противопоказаний, включая хронические нарушения функции почек и печени, одновременный прием диуретиков и антигипертензивных препаратов. Следует учитывать возраст и даже пол больного (женщины имеют повышенный риск развития осложнений). Все эти особенности фосфатов усложняют их широкое применение в скрининговых программах, особенно в старших возрастных группах. Именно поэтому в последних рекомендациях по подготовке толстой кишки к колоноскопии Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (2013) четко прописана лишь одна альтернатива четырем литрам ПЭГ – прием комбинированного препарата ПЭГ с аскорбиновой кислотой в объеме двух литров препарата МОВИПРЕП®.

Поскольку рекомендации имеют прямое отношение к преодолению скринингрезистентности, их ключевые положения заслуживают отдельного рассмотрения. Рекомендации ESGE, основанные на анализе доказательной базы, опубликованы в профильном журнале Endoscopy и призваны обеспечить профессионалов здравоохранения полной информацией об эффективности и безопасности всех известных способов и средств подготовки кишечника к колоноскопии.

В частности, врачам надлежит давать подробные устные и письменные инструкции пациентам по подготовке кишечника, что повышает приверженность и качество подготовки (строгая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества).

Также ESGE считает, что пациентам следует ограничить потребление пищевых волокон за день до планируемой колоноскопии (рекомендация слабой силы, основанная на доказательствах среднего качества). Потенциальная польза от такой диеты специально не изучалась, однако она применялась в большинстве исследований, посвященных подготовке кишечника к колоноскопии. Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать придерживаться низковолокнистой диеты более чем за сутки до планируемой колоноскопии.

ESGE не рекомендует рутинное использование клизм в дополнение к пероральным растворам для подготовки кишечника, поскольку в рандомизированных контролируемых исследованиях постановка клизмы не улучшала качество подготовки (строгая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества).

Кроме того, ESGE не рекомендует рутинное использование прокинетиков в дополнение к растворам для подготовки кишечника (рекомендация слабой силы, основанная на доказательствах среднего качества).

Показано применение у больных пеногасителя симетикона дополнительно к стандартным растворам для подготовки кишечника (рекомендация слабой силы, основанная на доказательствах высокого качества). Пузырьки воздуха и пена затрудняют визуализацию слизистой оболочки при проведении колоноскопии у 32-57% пациентов. Симетикон – доступный, невсасывающийся и безопасный пеногаситель, который помогает решить эту проблему.

ESGE рекомендует сплит-режим (двухэтапный прием) 4 литров раствора ПЭГ (или прием в один день, когда колоноскопию планируют на вторую половину рабочего дня) для рутинной подготовки кишечника. Альтернативой может быть сплит-режим (или однодневный прием, когда колоноскопию планируют на вторую половину рабочего дня) с 2 литрами комбинированного раствора, содержащего ПЭГ и аскорбат, или раствора на основе натрия пикосульфата и магнезии цитрата, особенно при проведении плановой амбулаторной колоноскопии (строгая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества).

Для пациентов с почечной недостаточностью показано только применение ПЭГ. Промежуток времени между приемом последней дозы раствора и колоноскопией должен быть минимальным, не более 4 ч (строгая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества).



С.В. Музыка

режимы подготовки кишечника у беременных или кормящих грудью женщин. Тем не менее при необходимости тотальной колоноскопии эксперты рекомендуют растворы ПЭГ, а для подготовки к сигмоидоскопии может быть достаточно клизмы водой (недостаточно информации, чтобы оценить пользу или риск).

ESGE рекомендует применение растворов ПЭГ для подготовки кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или высоким риском их развития. Другие препараты могут вызывать изменения слизистой оболочки, которые очень схожи с признаками воспалительного заболевания, что затрудняет дифференциальную диагностику (рекомендация слабой силы, средний уровень доказательств).

ESGE советует применение растворов ПЭГ для подготовки кишечника к ургентной

Габлица. Оценка качества подготовки кишечника по Бостонскои шкале (Gastrointest. Endosc. 2009; 69: 620-625)		
Балл	Характеристика	
0	Не подготовлена: слизистая не визуализируется, несмотря на активную водную ирригацию	

Плохая подготовка: осмотру доступна лишь небольшая часть сегмента кишки, 1 в остальном слизистая покрыта плотным содержимым или непрозрачной жидкостью Хорошая подготовка: небольшое количество плотного содержимого и/или непрозрачной 2 жидкости, но слизистая сегмента кишки визуализируется хорошо Отличная подготовка: сегмент кишки не содержит плотного содержимого и/или

Отдел толстой кишки	Баллы
Правые отделы толстой кишки (слепая и восходящая)	0-3
Средние отделы толстой кишки (печеночный и селезеночный изгибы, поперечноободочная кишка)	0-3
Левые отделы толстой кишки (нисходящая, сигмовидная, прямая)	0-3
Regro	0-0

ESGE рекомендует воздерживаться от рутинного использования перорального раствора фосфата натрия для подготовки кишечника в связи с высоким риском побочных эффектов (строгая рекомендация, основанная на доказательствах низкого

непрозрачной жидкости

3

Фосфат натрия показан к применению только у тех пациентов, которые не переносят все другие препараты для подготовки кишечника, и только после тщательной оценки врачом потенциального риска от побочных эффектов фосфата натрия. В частности, рекомендуется исследование функции почек.

Нет веских доказательств, чтобы рекомендовать или ограничивать определенные

колоноскопии при кровотечениях из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (строгая рекомендация, средний уровень доказательств).

Таким образом, единственным вариантом снижения скрининг-резистентности с сохранением должной безопасности является назначение двух литров ПЭГ с аскорбиновой кислотой в виде комбинированного препарата МОВИПРЕП®.

Numepamypa

- 1. Colorectal Cancer Statistics, 2014; CA Cancer J Clin 2014; 64: 104-117.
- Hassan C. et al. Bowel preparation for colonoscopy. ESGE Guideline; Endoscopy 2013; 45: 142-150.



Выбор терапии кислотозависимых заболеваний педиатрической практике

По материалам II научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новые технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии» (19-20 июня, г. Днепропетровск)

В структуре детской соматической заболеваемости болезни органов пищеварения занимают второе место с показателем 136,6 на 1 тыс. детского населения в год. Ежегодно в Украине регистрируют около 250 тыс. обращений за медицинской помощью детей с хроническим гастродуоденитом и около 10 тыс. – с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, что делает актуальным поиск и внедрение эффективных стратегий терапии. Современные возможности лечения кислотозависимых заболеваний у детей, в частности принципы выбора антисекреторной терапии, рассмотрел доктор медицинских наук, профессор, главный детский гастроэнтеролог МЗ Украины Олег Геннадиевич Шадрин.

К группе кислотозависимых заболеваний относят различную патологию органов пищеварения как функциональной, так и органической природы, в патогенезе которой важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. На протяжении последних 25 лет во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к росту распространенности таких кислотозависимых состояний, как функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хотя в развитых странах несколько уменьшилась распространенность язвенной болезни. В Украине статистический учет ФД и ГЭРБ до сих пор не ведется, а в отношении язвенной болезни можно говорить лишь о некоторой стабилизации показателя заболеваемости.

Рост распространенности кислотозависимых заболеваний связывают с такими факторами, как нездоровый образ жизни, нерациональное питание с употреблением консервированных продуктов, рафинированных углеводов, пищевых красящих и ароматизирующих добавок, прием пищи поздним вечером, ночью, ожирение, курение, инфекции. Определенную роль также играют наследственные факторы: врожденная гиперплазия париетальных клеток слизистой оболочки желудка, повышенное содержание пепсиногена I в сыворотке крови.

В современных неблагоприятных условиях наметилась тенденция к прогрессированию патологического процесса и развитию тяжелых форм гастродуоденитов, нередко с их трансформацией в язвенную болезнь. У 60-80% взрослых лиц формирование эрозивно-язвенного процесса начиналось в детском возрасте.

У детей можно выделить некоторые особенности пептических язв. Язвы желудка в большинстве случаев располагаются в пилороантральном отделе (78%), чаще обнаруживаются у девочек. Язвенные дефекты в луковице двенадцатиперстной кишки в основном локализуются на передней стенке (у 35% больных), у 5% детей отмечается постлуковичная локализация язвенного дефекта.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты, гастродуодениты, НПВП-гастропатии (последствия приема нестероидных противовоспалительных препаратов), ФД, рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит) - при всех перечисленных кислотозависимых заболеваниях нарушается баланс между секрецией соляной кислоты в желудке, другими факторами агрессии и защитными механизмами слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта. Эта концепция хорошо известна как «весы Шея» — соотношение факторов агрессии и защиты. Агрессивными факторами являются соляная кислота и пепсин, нарушение моторики, инфекция Helicobacter pylori, некоторые лекарственные средства. В защите слизистой оболочки от повреждения играют роль слизисто-бикарбонатный барьер, достаточное кровоснабжение, регенерация эпителия, иммунная защита и простагландины.

Отсюда основные задачи терапии кислотозависимых заболеваний:

- санация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от H. pylori:
- снижение секреции соляной кислоты (уменьшение агрессивного воздействия и создание условий для действия антибиотиков):
- предупреждение рецидивов и осложнений.

ментированы приказом МЗ Украины № 59 от 29.01.2013 года «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». Согласно

унифицированному протоколу терапией первой линии является однонедельная тройная схема с ингибитором протонной помпы — ИПП (у детей старше 12 лет):

ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифуратель

ИПП + амоксициллин или кларитромицин + коллоидный субцитрат висмута.

В схемы эрадикационной терапии включены такие ингибиторы H^+/K^+ -АТФазы (ИПП), как омепразол по 20 мг или пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки (вторую таблетку препаратов следует принимать вечером за 1 час до еды в течение 7 дней). При необходимости терапия ИПП может быть продолжена еще на протяжении 7 дней.

Для обоснования выбора кислотосупрессивной терапии лектор рассмотрел основные пути стимуляции париетальной клетки и точки приложения эффектов антисекреторных средств. Стимуляция выработки соляной кислоты осуществляется центральными и периферическими механизмами, которые оказывают прямое или косвенное влияние на париетальные клетки желудка. Первая фаза секреции инициируется видом, запахом и вкусом пищи посредством центральной нервной системы и блуждающего нерва. Периферическая фаза секреции зависит от наличия пищи в желудке и управляется с помощью гуморальных стимуляторов. Открытие трех основных стимуляторов секреции соляной кислоты — ацетилхолина, гистамина и гастрина – было сделано еще в первой четверти ХХ века, но первая терапевтическая революция в лечении кислотозависимых заболеваний произошла после 1972 г., когда Джеймс Блэк синтезировал первый блокатор Н₂-гистаминовых рецепторов – циметидин, снижающий секрецию соляной кислоты на 50-70% за счет блокады рецепторов к гистамину непосредственно на париетальных клетках. Широкое применение циметидина и более поздних представителей этой группы ранитидина и фамотидина – позволило повысить качество жизни многих больных и в большинстве случаев отказаться от хирургического лечения язв. Однако Н2-гистаминоблокаторы имеют ряд очевидных недостатков. Альтернативные пути стимуляции кислотообразования (гастриновый, ацетилхолиновый) на фоне их применения сохраняются, поэтому клинический эффект в большинстве случаев остается недостаточным. Около 15-20% больных резистентны к лечению этими средствами. Для них характерны синдром отмены, частые рецидивы после лечения и на фоне поддерживающего приема, побочные эффекты, которые существенно ограничивают возможность длительного применения Н₂-гистаминоблокаторов. Эти препараты обладают невысокой эффективностью при ГЭРБ, поскольку не блокируют стимулированную секрецию.

После открытия H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы) на мембране париетальных клеток начался поиск химических соединений, которые могли бы специфически ее ингибировать. Первыми ИПП были синтезированные в 1976 и 1979 гг. тимопразол и омепразол. В настоящее время наряду с омепразолом широко применяются лансопразол, рабепразол, пантопразол и левовращающий изомер омепразола — эзомепразол.

ИПП являются производными бензимидазола и имеют в своей основе единое молекулярное «ядро». Химические радикалы – «надстройки ядра», определяющие различия свойств ИПП: стабильность в кислой среде, особенности заимодействия с системой цитохрома Р450 печени, особен-Схемы лечения хеликобактерной инфекции у детей регланости трансформации молекулы в активную форму, места связывания с молекулой H^+/K^+ -АТФазы. Все ИПП являются

пролекарствами, их активация происходит при низком рН в канальцах париетальных клеток, где они превращаются в тетрациклический сульфонамид, который, связываясь с цистеиновыми группами протонной помпы, угнетает секрецию кислоты.

Все ИПП образуют связь с цистеином в положении 813, а уникальность пантопразола заключается в необратимом блокировании протонной помпы посредством связывания с цистеином дополнительно в положении 822. За счет этого пантопразол обеспечивает самый стабильный и длительный контроль секреции соляной кислоты в своем классе (Sachs G., Shin J.M., 2004).

Пантопразол оказывает меньшее по сравнению с другими ИПП влияние на активность ферментов системы цитохрома Р450, чем объясняется отсутствие фармакокинетических конфликтов с препаратами других групп: антацидами, кофеином, этанолом, карбамазепином, контрацептивами, диазепамом, диклофенаком, напроксеном, пироксикамом, левотироксином, глибенкламидом, метопрололом, дигоксином, нифедипином, теофиллином, варфарином (Blume H. et al., 2006). Таким образом, пантопразол (Контролок) обеспечивает надежный и предсказуемый результат в составе любой комбинированной терапии кислотозависимых заболеваний.

Пантопразол в таблетках был одобрен к использованию для взрослых в Германии в августе 1994 г. По состоянию на февраль 2006 г. 425 млн пациентов во всем мире получили терапию препаратом Контролок. За это время оригинальный пантопразол был досконально изучен в большом количестве многоцентровых рандомизированных исследований.

Что касается применения ИПП в педиатрии, то результаты контролируемых исследований доказывают их хорошую переносимость и высокую эффективность для лечения ГЭРБ, язв гастродуоденальной зоны и ФД у детей разного возраста: новорожденных, недоношенных, детей в возрасте от 1 до 12 мес, от 1 до 11 лет, подростков, в том числе с применением высоких доз (Zhao J. et al., 2006; Gold B.D. et al., 2007; Omari T. et al., 2007; Kierkus J. et al., 2011).

По результатам шести многоцентровых рандомизированных исследований оригинального пантопразола в мае 2007 г. в инструкцию препарата Контролок® была внесена рекомендация о применении пероральных форм у детей в возрасте от 12 лет. Показания к назначению препарата Контролок[®] в пе-

- рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит);
- профилактика и лечение гастропатий, обусловленных приемом НПВП;
- пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе в схемах эрадикации H. pylori).

Результаты исследования фармакокинетических особенностей пантопразола у детей продемонстрировали, что показатели площади под кривой концентрации, максимальной концентрации в плазме крови и периода полувыведения препарата (AUC, $C_{\text{max}},\,t_{1/2}$) являются сопоставимыми у детей и взрослых с ГЭРБ, поэтому дети могут получать те же дозировки, которые одобрены для взрослых.

Лектор представил данные собственного исследования (Шадрин О.Г., Шутова Е.В., 2013) эффективности ИПП в лечении хронического гастродуоденита с или без желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей. У 38% пациентов, рых гастродуоденит ассоциировался с НР-инфекцией, в качестве антисекреторной терапии применялись ИПП. Включение пантопразола в схему стандартной терапии хронического гастродуоденита в сочетании с ЖКБ в такой ситуации оказывало выраженный положительный клинический эффект, что проявлялось в ликвидации абдоминального болевого и диспепсического синдромов. Побочных реакций у детей при приеме ИПП не отмечено.

На основании рассмотренной доказательной базы лектор сделал следующие выводы:

- 1) необходимо шире, особенно у подростков, в практике лечения кислотозависимых заболеваний (в том числе ГЭРБ) использовать ИПП:
- 2) при назначении ИПП педиатру или гастроэнтерологу следует учитывать различия в эффективности и безопасности препаратов данной группы.

Подготовил Дмитрий Молчанов

CONT-PUB-082014-023

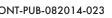


О.Г. Шадрин



Что касается применения ИПП в педиатрии, то результаты контролируемых исследований доказывают их хорошую переносимость и высокую эффективность для лечения ГЭРБ, язв гастродуоденальной зоны и ФД у детей разного возраста: новорожденных, недоношенных, детей в возрасте от 1 до 12 мес, от 1 до 11 лет, подростков, в том числе с применением высоких доз







М.Б. Щербинина, д.м.н, профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепропетровск

Показатели железа в организме: почему важно знать их уровень при хронических заболеваниях печени?

Железо — необходимый биохимический компонент важнейших процессов метаболизма, с одной стороны, и потенциально токсичный элемент, способный вызывать окислительные повреждения биологических мембран, белков и нуклеиновых кислот — с другой. В соответствии с этим гомеостаз железа в организме человека жестко регулируется. Большая часть данного элемента подвергается процессу рециркуляции: макрофаги селезенки и печени захватывают и разрушают состарившиеся эритроциты, осуществляют деградацию гемоглобина и освобождение железа, которое связывается с трансферрином или ферритином и вновь утилизируется. Ежедневные физиологические потери железа не превышают 1-2 мг и восполняются всасыванием эквивалентного количества железа в желудочно-кишечном тракте. Какие-либо механизмы, контролирующие выведение железа, у человека отсутствуют.

Учитывая тот факт, что в метаболизме железа печень играет ключевую роль, становится очевидным, что хронические заболевания печени будут сопровождаться различными нарушениями обмена железа: дефицитом железа или синдромом перегрузки железом (СПЖ). Эти изменения влияют не только на течение заболевания и качество жизни, но и на прогноз заболевания, определяя выживаемость пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Развитие железодефицитных состояний является, возможно, одним из наиболее частых осложнений цирроза печени (ЦП). Так, по данным ряда исследователей из всех гематологических нарушений при ЦП такие изменения имеют место в 80-90% случаев. Железодефицитные состояния возникают за счет кровопотерь из эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальных вен и т.п.

Что касается избыточного накопления железа в организме, в связи с патологией печени различают наследственный (НГ) и вторичный гемохроматоз.

Наследственный гемохроматоз

В основе НГ (пигментный ЦП, «бронзовый» лиабет) лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма железа, связанные с мутацией HFE-гена (C282Y или H63D). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Среди белого населения Северной Европы и Америки распространенность заболевания составляет 1:250-300. В Европе превалирует мутация C282Y-HFE-гена, в США и Канаде -H63D-HFE-гена. Заболевание диагностируется в 5-10 раз чаще у мужчин, чем у женщин, обычно в возрасте 40-60 лет, у женщин - в большинстве случаев после менопаузы. В популяции доминирует мало- и бессимптомное течение заболевания. Большинство пациентов с характерным фенотипом НГ гомозиготны по мутантному С282Ү, реже в нетяжелой форме заболевание проявляется у гетерозигот С282Y/H63D. У пациентов, имеющих С282Ү/-, не наблюдается клинически выраженных признаков гемохроматоза, однако отмечается склонность к повышению содержания ферритина и процента насышения трансферрином.

Мутации генов, ответственных за синтез белков, участвующих в метаболизме железа, приводят к нарушению баланса между поступлением и потерями железа, нарушением насыщения трансферрина, увеличением сывороточного ферритина, появлению своболного (не связанного с трансферрином) железа в крови. Процесс вершается патологическим накоплением в ор ганизме этого элемента и токсическим повреждением жизненно важных органов, прежде всего - печени, с формированием фиброза и цирроза. Наиболее уязвимыми органами-мишенями являются также сердце, поджелудочная железа и суставы. Развернутая стадия характеризуется классической триадой симптомов - пигментация кожи и слизистых оболочек, ЦП, сахарный лиабет.

Признаки поражения печени могут обнаруживаться при случайном обследовании в виде немотивированного повышения трансаминаз или дебютировать симптомами портальной гипертензии, такими как асцит, гепатоспленомегалия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Симптомы поражения сердца включают приступы сердцебиения, развитие аритмий и

признаков сердечной недостаточности. Тяжелая кардиомиопатия является основной причиной смерти молодых пациентов. К типичным симптомам НГ относят развитие сахарного диабета и дисфункцию половых желез. У мужчин часто наблюдается атрофия яичек, снижение полового влечения, импотенция, азооспермия, у женщин — аменорея, бесплодие.

Поражение суставов проявляется упорными артралгиями, наиболее часто вовлекаются пястно-фаланговые суставы, реже — коленные, тазобедренные, локтевые. Постепенно развивается тугоподвижность суставов. Среди других клинических проявлений НГ следует отметить выраженную немотивированную слабость, утомляемость, сонливость; приступы боли в животе различной интенсивности и локализации; гиперпигментацию кожи; склонность к различным инфекциям.

Вторичный гемохроматоз

Вторичный гемохроматоз, или СПЖ, развивается при ряде хронических заболеваний печени. Основными механизмами вторичной перегрузки железом у больных ЦП являются синдром гиперспленизма, портокавальное шунтирование и перераспределение железа в клетках макрофагальной системы. При этом гематологические изменения могут быть выражены и при отсутствии признаков активности печеночного процесса.

В настоящее время обсуждается вопрос информативности ферритина как показателя активности воспалительного процесса в печени. Показано, что уровень ферритина в сыворотке крови коррелирует со степенью некроза гепатоцитов и выраженностью воспалительного синдрома. Количество железа в печени служит прогностическим критерием эффективности лечения препаратами интерферона. Выявлена достоверная корреляция концентрации железа в печени со стадией поражения органа и частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Были проведены исследования частоты мутации гена HFE и нарушения метаболизма железа в группах пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), алкогольной болезнью печени (АБП) и неалкогольным стеатогепатитом.

Исследования при ХГС связаны с уточнением влияния СПЖ на прогрессирование ЦП, а также на результативность противовирусной терапии и возможности коррекции метаболизма железа как алъювантного компонента противовирусной терапии. Так, было показано, что у 36% больных с ХГС отмечается повышение уровня сывороточного железа с аккумуляцией его в гепатоцитах и печеночных макрофагах. Позднее было установлено, что ХГС провоциру ет СПЖ, который негативно влияет на прогноз заболевания. По результатам многочисленных исследований у таких пациентов избыточное накопление железа в печени наблюдается от 7 до 32% случаев. Единого мнения по этому вопросу нет. В ряде работ, касающихся мутаций НГЕ, показано, что частота гетерозиготного носительства С282У и Н63D мутаций у пациентов с ХГС не превышает частоту в популяции. В то же время у большинства пациентов-мужчин мутации HFE сопровождаются избыточным отложением железа в ткани печени и значительно более выраженной степенью фиброза. При полиморфизме гена гемохроматоза СПЖ выявляют у половины больных ХГС. Генетические исследования показывают мутантные аллели гена гемохроматоза с преобладанием «мягкой» мутации Н63D. Это сопровождается достоверным

увеличением уровней показателей обмена железа сравнительно с показателями таких же пациентов без наличия мутаций и может быть одним из факторов прогрессирования болезни вследствие активизации воспалительно-некротического повреждения печени.

Отмечено, что хроническое потребление алкоголя также увеличивает содержание железа в организме. Однако при АБП мутация НFE не несет ответственности за небольшое вторичное повышение железа, достаточно характерное для этой патологии. Отсутствует стойкий положительный эффект от проведения кровопускания пациентам с АБП с нарушенным метаболизмом железа. Кроме того, в течение последних лет были идентифицированы много ранее неизвестных протеинов регуляции обмена железа, которые улучшили понимание основ механизмов СПЖ у больных с алкогольным поражением печени.

В работах по изучению обмена железа у пациентов с метаболическим синдромом было показано, что причина гиперсидероза может напрямую зависеть от неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). У гомозигот С282Y, имеющих СПЖ и фиброз печени, могут отсутствовать какие-либо клинические проявления заболевания до развития ЦП. То же имеет место и при развитии НЖБП, которая годами протекает асимптомно и манифестирует клинически на стадии ЦП. Это требует продолжения поиска факторов, способствующих развитию и прогрессированию СПЖ.

Диагностика

Диагноз гемохроматоза устанавливается на основании характерной клинической и лабораторной картины. Клинический анализ крови, исследование показателей метаболизма железа необходимо для выявления лабораторных признаков СПЖ и включает определение уровня железа, ферритина и трансферрина сыворотки крови, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и расчетного коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ). Для НГ характерно повышение уровней железа и ферритина сыворотки, снижение показателей ОЖСС и трансферрина.

Концентрация ферритина в плазме крови очень низкая по сравнению с печенью, но напрямую зависит от общего запаса железа в организме. При гемохроматозе уровень сывороточного ферритина повышается более 200-300 нг/мл, а при тяжелой перегрузке железом может превышать 1000 нг/мл. Важным лабораторным признаком гемохроматоза служит повышение коэффициента НТЖ у мужчин выше 60%, у женщин — выше 50%.

Десфераловый тест позволяет подтвердить наличие перегрузки железом: после внутримышечного 0,5 г дефероксамина (десферал) суточная экскреция железа с мочой значительно превышает нормальный уровень (0-5 ммоль/сут).

Проведение серологического и молекулярногенетического анализа позволяет подтвердить наследственную природу гемохроматоза. Это НLА-типирование, выявление антигенов HLA A1, A3, B7, B8, B12, B14, B35 и ПЦР-диагностика мутаций гена гемохроматоза (НFЕ-С282Y, HFE-H63D, HFE-S65C). Диагноз НГ устанавливают при наличии гомозиготных мутаций гена НFE (С282Y или H63D) или при выявлении сложных гетерозигот (сочетания гетерозиготных мутаций С282Y и H63D) у лиц с признаками перегрузки железом. Изолированные гетерозиготные мутации С282Y и H63D встречаются



М.Б. Щербинина

в популяции здоровых людей с частотой 10,6 и 23,4% случаев соответственно, что не является основанием для диагностики заболевания.

Компьютерная томограмма (КТ) органов брюшной полости выявляет повышенную плотность ткани печени вследствие отложений железа. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) печень у больного гемохроматозом имеет темно-серую или черную окраску. КТ и МРТ печени необходимы для исключения диагноза гепатоцеллюлярной карциномы.

Биопсия печени с полуколичественным или количественным определением содержания железа позволяет установить степень развития фиброза и концентрацию железа в ткани печени. Для диагностики гемохроматоза рекомендуется вычислять «индекс печеночного железа», который равен отношению показателя содержания железа в ткани печени (в мкмоль/г сухого веса) к возрасту больного (в годах). Индекс >2,0 подтверждает диагноз НГ.

Лечение

Целью лечения является удаление из организма избытка железа и предупреждение необратимого поражения внутренних органов. Общепринятым методом лечения признают кровопускания. Начальный курс состоит из кровопусканий в объеме 500 мл 1 раз в неделю. После снижения уровня гемоглобина на 15-20 г/л, уровня МСV на 3-5 фл. и содержания сывороточного ферритина до 20-50 нг/мл переходят к поддерживающей терапии — удалению 500 мл крови каждые 2-4 мес у мужчин и каждые 3-6 мес у женщин. Лечение носит пожизненный характер.

При наличии анемии или других противопоказаний (например, сердечная недостаточность) к проведению кровопусканий применяется лечение хелаторами железа (дефероксамин), которые связывают избыток железа в тканях и сыворотке крови и выводят его с мочой и фекалиями. Однако период полураспада данного препарата короткий — всего 10 мин, что требует медленного введения: внутривенно в виде 3-4-часовых инфузий или подкожно, предпочтительно в виде 12-часовых или круглосуточных инфузий с помощью специальных помп.

Эффективность лечения определяется по динамике клинических и лабораторных данных. Состояние больных начинает улучшаться после курса кровопусканий: исчезает слабость, утомляемость, сонливость, уменьшаются размеры печени, может улучшиться течение сахарного диабета и кардиомиопатии. Лабораторный контроль включает исследование гемограммы, показателей ферритина, железа и НТЖ (1 раз в 3 мес), уровень экскреции железа с мочой.

Таким образом, показатели метаболизма железа могут помочь в ранней неинвазивной диагностике фиброза печени, определить прогноз его развития, а также как факторы, устранение которых повышает эффективность этиологической терапии при хронических заболеваниях печени.

Список литературы находится в редакции.



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

Ведение больных с отрыжкой, икотой и аэрофагией

Отрыжки и икота могут часто возникать у любого здорового индивидуума, не имеющего каких-либо болезней или патологических состояний, поэтому с подобными жалобами пациенты достаточно редко обращаются к врачам. Отрыжки и икота могут рассматриваться как патологические только в тех случаях, если они становятся частыми и начинают беспокоить больных. Аэрофагия и чрезмерные отрыжки являются двумя разными состояниями, которые нередко трудно отделить друг от друга. Аэрофагия – это расстройство, при котором заглатывается избыточное количество воздуха, приводящее к вздутию и растяжению живота, в то время как при чрезмерных отрыжках доминирующим симптомом является отхождение воздуха через рот.



С.М. Ткач

Отрыжки

Желудочные и наджелудочные отрыжки

Отрыжка (медицинский термин для обозначения этого явления — «эруктация») представляет собой слышимое отхождение воздуха из пищевода в ротоглотку и далее наружу. Различают два вида отрыжек: желудочные и наджелудочные.

Желудочные отрыжки – это отхождение проглоченного внутрижелудочного воздуха, который поступает в пищевод во время преходящей спонтанной релаксации нижнего пищеводного сфинктера (СРНПС), которая стимулируется растяжением проксимального отдела желудка и выступает как механизм декомпрессии, позволяющий заглоченному воздуху выходить из желудка, а не проходить дальше через привратник в тонкую кишку. Поэтому СРНПС сейчас рассматривается как рефлекторный процесс, при котором возвращающийся в пищевод воздух приводит к растяжению пищевода, что, в свою очередь, способствует расслаблению верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) и выходу воздуха через ротоглотку. Желудочные отрыжки, возникающие обычно 25-30 раз в день, рассматриваются как физиологические, они являются непроизвольными и рефлекторными.

Наджелудочные отрыжки, наоборот, не являются рефлекторными, а рассматриваются как следствие особенностей поведения. При этом воздух происходит не из желудка, а из пищевода. Механизм их возникновения, изученный с помощью импеданс-мониторинга и пищеводной манометрии высокого разрешения, заключается в следующем. Сокращения диафрагмы создают отрицательное давление в грудной полости и пищеводе, с последующей релаксацией ВПС, сопровождающейся обратным всасыванием воздуха в пищевод. Этот воздух при произвольном напряжении мышц основания языка и глотки немедленно возвращается в фарингеальном направлении и выходит наружу.

Чрезмерные наджелудочные отрыжки

Некоторые пациенты обращаются за консультацией только по поводу эпизодов частых неконтролируемых отрыжек, которые нередко возникают с частотой 15-20 раз в течение минуты прямо во время осмотра. Практически всегда в таких случаях отрыжки являются наджелудочными, они часто сопровождаются тревожными расстройствами и обычно усиливаются во время повышенных стрессовых воздействий. Чрезмерные отрыжки также могут возникать при обсессивно-компульсивных расстройствах, булимии, энцефалитах. У многих больных чрезмерные отрыжки исчезают во время беседы или отвлечения внимания пациента, и наоборот, усиливаются, если на них обращают внимание. Наджелудочные отрыжки никогда не возникают во время сна. Для постановки диагноза обычно бывает достаточно подробного расспроса, хотя иногда для их разграничения с ГЭРБ и руминационным синдромом может потребоваться проведение пищеводного импеданс-мониторинга или пищеводной манометрии высокого разрешения. Наджелудочные отрыжки обычно не сопровождаются другими диспепсическими симптомами или изжогой/регургитацией. Если они все же имеются, особенно в сочетании с наличием тревожных симптомов, это является показанием для дальнейшего лообслелования.

До сих пор причины наджелудочных отрыжек и соответствующего поведения больных не совсем ясны. Некоторые пациенты отмечают, что они первоначально специально прибегали к отрыжкам с целью облегчения чувства вздутия живота и абдоминального дискомфорта, однако со временем перестали контролировать это состояние. Очень важно подчеркнуть, что супрагастральные

отрыжки не являются равнозначными понятиям заглатывания воздуха и аэрофагии. С каждым глотком некоторое количество воздуха проглатывается и с перистальтической волной проходит в желудок, это называется заглатыванием воздуха. Аэрофагия является расстройством, при котором наблюдается истинное избыточное заглатывание воздуха, именно это отличает ее от наджелудочных отрыжек. В отличие от аэрофагии при наджелудочных отрыжках перистальтических сокращений пищевода нет, воздух в пищевод засасывается вследствие сокращения глоточных мышц или отрицательного внутригрудного давления, при этом вздутия живота нет.

Ведение больных с наджелудочными отрыжками

Поскольку очень часто пациенты с чрезмерными отрыжками ввиду специфического характера жалоб оказываются в социальной изоляции и у них снижается качество жизни, врачу очень важно воспринимать эти симптомы серьезно. Во всех случаях следует попытаться объяснить пациенту возможный механизм формирования отрыжек, что нередко бывает трудной задачей, поскольку больные убеждены, что их симптомы являются не поведенческими расстройствами, а следствием повышенного газообразования в желудке и кишечнике. В тех случаях если есть подозрение на вторичный характер отрыжек вследствие психических расстройств, необходима консультация психиатра.

Ведение пациентов с чрезмерными наджелудочными отрыжками разработано недостаточно (табл. 1). В одном из открытых неконтролируемых исследований (Hemmink et al.) хороший эффект отмечался у 10 из 11 больных, которые проходили лечение у специально подготовленного фониатора. При этом терапия фокусировалась на подробном объяснении особенностей поведения пациента, которые приводили к засасыванию воздуха в пищевод, а также сопровождалась тренировкой глотки и гортани, голосовыми упражнениями и специальной дыхательной гимнастикой. Таким образом, эффективность такой голосовой терапии оказалась обнадеживающей. К сожалению, такое лечение может проводиться только в высокоспециализированных ларингологических центрах, где имеются специально подготовленные врачи-фониаторы.

Таблица 1. Клиническое обследование и лечение при чрезмерных отрыжках частота отрыжек, их наличие во время сна или активных действий, влияние стресса, наличие дисфагии, диспепсии, рефлюксных симптомов, признаков психических расстройств Физикальное исключить другие причины, тщательный обследование осмотр области шеи и живота Пищеводный частые наджелудочные отрыжки, импеданснормальное заглатывание воздуха мониторинг Верхняя эндоскопия наличие дисфагии, диспепсии, рефлюксных симптомов по показаниям голосовая терапия, когнитивная поведенческая терапия, гипнотерапия,

Учитывая то, что чрезмерные наджелудочные отрыжки являются поведенческим расстройством, в качестве альтернативы рассматривается когнитивная поведенческая терапия, ставящая своей целью убеждение больного в том, что его жалобы являются следствием расстройств поведения. Имеются также данные об эффективности при этом расстройстве гипнотерапии и терапии обратной биологической связью.

В то же время медикаментозное лечение чрезмерных отрыжек разработано плохо. В частности, применение антифлатулентов, таких как диметикон и симетикон, обычно эффекта не оказывает. В некоторых случаях эффект отмечался при назначении β -агониста γ -аминомасляной кислоты баклофена, способного снижать частоту СРНПС.

Чрезмерные отрыжки при ГЭРБ и функциональной диспепсии

Отрыжка относится к числу частых симптомов у больных ГЭРБ, следующих сразу за изжогой и регургитацией. Поскольку пациенты с ГЭРБ чаще и больше заглатывают воздух, чем здоровые, большая часть отрыжек при ГЭРБ является желудочными, хотя наджелудочные отрыжки также могут иметь место. В таких случаях назначение кислотоснижающих препаратов или баклофена уменьшает частоту отрыжек.

Частые отрыжки отмечаются не менее чем у 80% больных с функциональной диспепсией, у которых заглатывание воздуха также повышено. Кроме того, частые отрыжки могут наблюдаться и при органической патологии, вызывающей абдоминальную боль и дискомфорт (пептические язвы, панкреатиты, стенокардия, ЖКБ), однако в таких случаях доминируют другие симптомы.

Утрата способности к отрыжкам

Физиологическое значение отрыжек хорошо иллюстрируется на примере пациентов, у которых развивается потеря способности к отрыжкам, что чаще всего отмечается после антирефлюксной операции - фундопликации по Ниссену. Ее следствием является снижение частоты СРНПС и повышение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) во время СРНПС. При этом параллельно со снижением количества рефлюксных эпизодов резко снижается и частота желудочных отрыжек, а некоторые больные вообще теряют способность отрыгивать воздух. Это часто сопровождается усилением вздутия живота и флатуленции. Все эти симптомы иногда бывают настолько выражены, что ввиду резкого снижения качества жизни некоторые пациенты меняют работу или настаивают на повторной операции для восстановления нормальной анатомии НПС. Нами наблюдалась пациентка, которой вследствие подобной симптоматики, развившейся после фундопликации и рефрактерной к любому виду консервативного лечения, пришлось поменять престижное и ответственное место работы заместителя председателя правления большого банка на менее публичное. К счастью, примерно через год после фундопликации у данной больной симптоматика начала постепенно редуцироваться (по-видимому, вследствие ослабления функции вновь сформированного НПС) и через два года почти полностью исчезла.

Очень редко причиной затрудненных отрыжек может быть ахалазия кардии, возникающая вследствие дегенеративных процессов в нейронах, контролирующих двигательную активность гладких мышц пищевода. Следствием этого является отсутствие перистальтики, неспособность НПС к расслаблению и супрастенотическое расширение пищевода. Нередко в таких случаях затруднение отрыжки или ее отсутствие сочетается с болью за грудиной. Считается, что подобным образом снижение способности НПС к расслаблению может иметь патогенетическое значение у некоторых пациентов с некардиальной болью за грудиной.

Икота

Подобно отрыжкам, икота часто возникает случайно и эпизодически. Только в тех случаях, когда она

появляется в виде частых и продолжительных эпизодов, икота может рассматриваться как патологическая. В настоящее время не известно, играет ли эта патология какую-либо физиологическую роль.

Икота — это непроизвольные спастические сокращения дыхательных мышц. Чаще возникают унилатеральные сокращения только левой половины диафрагмы, хотя иногда в этот процесс вовлекается вся диафрагма и межреберные мышцы. В зависимости от продолжительности икота классифицируется как персистирующая (при ее продолжительности более 48 ч) или как упорная (при продолжительности более 1 мес).

В возникновении икоты главную роль играет повреждение или патологическая стимуляция одного из отделов рефлекторной дуги (состоящей из афферентных вагальных, диафрагмальных и симпатических нервов), центральной обработки сигнала в продолговатом мозге и эфферентной передачи сигнала на диафрагму и межреберные мышцы. Некоторые непосредственные причины этой патологии хорошо известны и изучены, как и ответ на соответствующее этиотропное лечение. Например, икота, возникающая при ишемическом инсульте, исчезает после тромболитической/антикоагулянтной терапии, так же как икота вследствие менингита исчезает при соответствующем лечении. Это явление может появляться не только вследствие органических повреждений, но и по причине избыточной стимуляции рецепторов. В частности, икота может возникать при растяжении пищевода и желудка воздухом или пищей, горячей жидкостью, при патологическом гастроэзофагеальном рефлюксе или стенокардии. Описано также возникновение икоты при наджелудочных отрыжках. Нередко она возникает при уремии, катетеризации центральной вены, установке эзофагеального стента, бронхоскопии, во время электростимуляции левого предсердия.

Причины упорной икоты:

Периферическая нервная стимуляция

- Гастроинтестинальная
- растяжение пищевода, ГЭРБ
- растяжение желудка, язвы желудка
- панкреатиты
- ЖКБ
- Кардиоваскулярная
 - инфаркт миокарда
- перикардиты
- Локальное сдавление нервов
 - опухоль
 - увеличенные лимфоузлы средостения
 - абсцесс
 - тиреотоксикоз
 - манипуляции (интубация, катетеризация, стентирование)
- Локальная нейроинфекция (герпес)
- Пульмональная
- пневмония
- астма
- опухоль легкого

Центральная нервная система

- сосудистые нарушения
- опухоли
- воспаление
- травмы
- инфекции • уремия

Системные факторы

- медикаменты
- электролитные расстройства
- алкоголь

Ведение больных с икотой

Большинство эпизодов икоты являются преходящими и самоограничивающимися, не требуют специального дообследования или лечения. В тех случаях, когда икота возникает во время инвазивных процедур (бронхоскопия и др.) или инфузии медикаментов (анестетики, химиопрепараты и др.), ее причина сразу становится ясной. Однако нередко триггерные факторы сразу идентифицировать не удается, что требует поиска основной причины. Клиническое обследование пациентов с персистирующей или упорной икотой вклю-

- сбор анамнеза: наличие других симптомов, продолжительность симптомов и триггеров, прием медикаментов, проведение манипуляций;
- полное физикальное обследование, включая осмотр ЛОР-органов и неврологическое обследование;

- анализ крови: общий анализ крови, электролиты, мочевина, кортизол, липаза, амилаза, печеночные пробы, С-реактивный белок;
- инструментальные методы: ЭКТ, КТ органов грудной клетки, ЭГДС, МРТ головного мозга, пищеводная манометрия и импеданс-рН-мониторинг.

В тех случаях, когда обычные клинические исследования не позволяют идентифицировать причину, может потребоваться проведение специальных диагностических процедур, таких как МРТ головного мозга, пищеводная манометрия или 24-часовой импедансрН-мониторинг. В тех случаях, когда причина установлена, проблема может быть решена путем этиотропной терапии. Если же явную причину идентифицировать не удается или на нее невозможно эффективно воздействовать (например, при раке), проводится симптоматическое лечение. Первичная помощь при икоте обычно начинается с определенных физикальных приемов

Таблица 2. Физические приемы и народные методы при икоте		
Прием	Эффект	
Испугать пациента	Вагальная стимуляция	
Быстрый непрерывный прием жидкости	Стимуляция носоглотки и пищевода	
Надавливание на глазные яблоки	Вагальная стимуляция	
Задержка дыхания	Прерывание дыхательного цикла	
Глубокий максимальный вдох	Индукция гиперкапнии	
Интраназальная инстилляция уксуса	Стимуляция носоглотки	
Глотание сахара	Стимуляция носоглотки и пищевода	
Жевание лимона	Стимуляция носоглотки и пищевода	
Массаж каротидного синуса	Вагальная стимуляция	

Среди медикаментов для лечения упорной икоты наиболее широко применяется хлорпромазин, который является единственным препаратом, утвержденным FDA по этому показанию. Лечение хлорпромазином начинают с низких доз (25 мг 3-4 раза в день), при хорошей переносимости дозировка может увеличиваться. Хороший эффект при упорной икоте также оказывают баклофен и габапентин (эффективны в 75% случаев), хотя побочные эффекты могут ограничивать их применение. Баклофен назначают по 5 мг 3 раза в день, медленно повышая дозировку при хорошей переносимости. При икоте описана эффективность таких препаратов, как карведилол, метоклопрамид, амантадин, мидазолам и некоторых других, а также марихуаны. В ряде случаев эффект достигается при акупунктуре или гипнотерапии. В случаях икоты, резистентной к медикаментозному лечению, описана эффективность блокады диафрагмального нерва под контролем ультразвука или его хирургического пересечения.

Аэрофагия рассматривается как расстройство, при котором пациент слишком часто заглатывает воздух в повышенном количестве, что обычно проявляется такими симптомами, как воздушные отрыжки, вздутие и растяжение живота, реже отмечается флатуленция, абдоминальная боль и запор. Эти симптомы очень часто встречаются у больных с синдромом раздраженной кишки (СРК), функциональной диспепсией и запо ром, в то время как истинная изолированная аэрофагия наблюдается очень редко. Желудочные отрыжки у пациентов с аэрофагией не являются доминирующим симптомом, а наджелудочные отрыжки не бывают вообще. Методы обследования при аэрофагии:

- анамнез: вздутие, отрыжки, флатуленция, растяжение живота, запор, абдоминальная боль, отсутствие
- физикальное обследование: распространенный тимпанит по всему животу, нормальные кишечные шумы, отсутствие кишечной непроходимости;
- обзорная рентгеноскопия живота: раздутые воздухом петли кишок, отсутствие чаш Клойбера;
- чрезмерное заглатывание воздуха и большое количество желудочных отрыжек, отсутствие наджелудочных отрыжек;
 - ЭГДС по показаниям.

Следует отметить, что дифференциация выраженной аэрофагии и механической кишечной непроходимости может быть существенно затруднена. В одном из исследований сообщалось, что 30% пациентов с аэрофагией, поступивших по скорой помощи, были подвергнуты необоснованной лапаротомии в связи с подозрением на кишечную непроходимость. При СРК и запорах также часто обнаруживается избыточное количество воздуха в кишечнике, хотя при этих состояниях, как правило, аэрофагии нет. В плане дифференциальной диагностики следует также помнить и о чрезмерном бактериальном росте в тонкой кишке и синдроме мальабсорбции.

Ведение больных с аэрофагией

Следует четко разграничивать пациентов с аэрофагией, имеющих стабильные хронические симптомы, и больных с остро возникшими и тяжелыми эпизодами аэрофагии, которые могут привести к угрожающей ситуации. Последние нередко отмечаются у умственно отсталых пациентов и могут проявляться симптомами кишечной непроходимости и расстройствами дыхания вследствие повышенного внутрибрюшного давления. В таких случаях рекомендована постановка назогастрального зонда для удаления избытка воздуха и назначение седативных средств (например, лоразепама) для уменьшения повторного заглатывания воздуха. Тем не менее значительно чаще симптомы являются хроническими, таким больным рекомендуются общие мероприятия, такие как отказ от употребления газированных и горячих напитков, а также медленный прием пищи. Целесообразной, как и при наджелудочных отрыжках, может быть голосовая терапия.

Однако наиболее часто при аэрофагии, сопровождающейся метеоризмом, применяются антифлатуленты, самым известным среди которых является симетикон, представляющий собой смесь полимера диметилсилоксана с диоксидом кремния (SiO_2). Исследования in vitro показали, что симетикон снижает поверхностное натяжение пузырьков газа в пищеварительном тракте, способствуя их слиянию и разрыву с последующим выведением из организма, вследствие чего достигается противопенный и антифлатулентный эффект. Фармакологические данные свидетельствуют о том, что симетикон обладает выраженным противовспенивающим действием, которое в 10³-10⁴ выше, чем у адсорбентов. Симетикон выгодно отличается от других препаратов тем, что не всасывается в ЖКТ, не влияет на рН и объем желудочного содержимого, не обладает чувствительностью к каким-либо микроорганизмам, не нарушает всасывание питательных веществ и не влияет на процессы пищеварения. Препарат не токсичен, не вызывает побочных эффектов, имеет превосходную совместимость с другими лекарствами и может применяться во всех возрастных группах для лечения любой патологии, связанной с избыточным газообразованием. Кроме того, симикон также широко применяется для подготовки к исследованию органов брюшной полости (рентгенография, УЗИ, эндоскопия).

В тех случаях когда аэрофагия, кроме вздутия живота, сопровождается возникновением запоров, показан прием простых слабительных или кишечных прокинетиков.

Таким образом, отрыжки и икота могут отмечаться достаточно часто и быть вариантом нормы. Тем не менее, когда отрыжки и икота отмечаются слишком часто или становятся персистирующими, это может существенно беспокоить пациентов и служить основанием для консультаций и дообследования. Патогенетические механизмы желудочных и наджелудочных отрыжек различные, в связи с чем подходы к их лечению отличаются. Персистирующая икота может выступать в качестве первого проявления серьезных расстройств, причину которых следует активно выяснять при помощи дополнительных исследований. Если явная причина икоты не выявлена, проводят симптоматическое лечение. Аэрофагия является следствием избыточного заглатывания большого количества воздуха и значительно чаще проявляется хроническими симптомами, такими как вздутие и растяжение живота. Лечение указанных расстройств проводится в основном эмпирическим путем, поскольку данные доказательной медицины в отношении эффективности различных вмешательств в настоящее время отсутствуют. При различных вышеописанных расстройствах в разной степени эффективны голосовая терапия, когнитивно-поведенческое лечение, гипнотерапия, малые транквилизаторы, баклофен, кислотоснижающие средства и антифлатуленты.

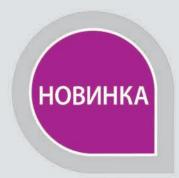




20 мг и 40 мг

КРКА — одна из ведущих компаний в мире с собственным клиническим опытом(1)











при необходимости капсулу можно открыть и гранулы растворить в половине стакана негазированной воды⁽²⁾



Действующие вещества: 1 капсула кишечнорастворимая содержит 20 мг или 40 мг эзомепразола (в виде эзомепразола магния дигидрата). вспомогательные вещества: сахар сферический (содержит сахарозу), повидон, натрия лаурилсульфат, опадрай II белый 85F28751, магния карбонат тяжелый, метакрилатного сополимера дисперсия, тальк, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), полисорбат 80, железа оксид красный (Е 172), желатин. Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02В С 05. Клинические характеристики. Показания и режим дозирования: лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита, длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для профилактики рецидива, симптоматическое лечение гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, для эрадикации Helicobacter pylori в комбинации с соответствующим режимом терапии антибиотиками, лечение язвы желудка, связанной с постоянным приемом НПВП, профилактика рецидива язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов с высоким риском, предупреждение повторного кровотечения язвы желудка после предварительного внутривенного введения эзомепразола, лечение при синдроме Золлингера-Эллисона. Побочные реакции: часто- головная боль, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто-периферические отеки, безсонница, головокружение, парестезия, сонливость, вертиго, сухость во рту, увеличение активности печеночных ферментов, дерматит, зуд, висыпания, крапивница; редко- лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, горячка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок, гипонатриемия, ажитация, спутанность сознания, депрессия, нарушение вкусовых ощущений, нечеткость зрения, бронхоспазм, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз, гепатит с желтухой или без нее, облысение, фоточувствительность, артралгия, миалгия, слабость, повышенное потовыделение; очень редко- агранулоцитоз, панцитопения, агрессия, галлюцинации, печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с ранее имеющимися заболеваниями печени, полиформная эритема, Синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз, мышечная слабость, интерстициальный нефрит, гинекомастия. Фармакологические (лечебные) свойства: Эзомепразол является S-эзомером омепразола, который уменьшает секрецию кислоты в желудке через спицифический механизм действия. Он является специфическим ингибитором кислотных насосов в париетальных клетках. После перорального применения эзомепразола в дозе 20 мг и 40 мг эффект проявлялся в пределах одного часа. После повторного применения эзомепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней средний максимальный выброс кислоты после стимуляции пентагастрином снижался на 90 % при его определении через 6-7 часов после введения на 5-й день. У пациентов с симптоматическим гастро-эзофагеальным рефлюксом через 5 дней перорального применения эзомепразола в дозе 20 мг и 40 мг величина рН в желудке оставалась на уровне выше 4 на протяжении среднего периода соответственно 13 часов и 17 часов. При применении эзомепразола в дозе 40 мг излечение рефлюкс-езофагита произошло приблизительно в у 78% пациентов через 4 недели и у 93% пациентов через 8 недель. Недельная терапия эзомепразолом в дозе 20 мг дважды в сутки при соответствующей антибиотикотерапии успешно снижала Helicobacter pylori примерно у 90 % пациентов. Информация предназначена для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата. Отпуск препарата из аптеки: по рецепту. Р. с. №UA/12801/01/01; №UA/12801/01/02. Приказ МЗ №210 от 15.03.2013.

Литература:

- 1. Krka, d.d., Novo mesto. Annual Report 2011 or Krka, d.d., Novo mesto. [URL: http://www.krka.si] (23. 5. 2012).
- 2. Инструкция по медицинскому применению препарата

ТОВ «КРКА УКРАЇНА» вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, п/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua



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

А.Э. Дорофеев, А.Н. Агибалов, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев, О.В. Томаш, Т.Е. Куглер, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Функциональная диспепсия и хеликобактерная инфекция: практические аспекты ведения пациента

Диспептический синдром занимает одно из ведущих мест в повседневной практике гастроэнтеролога. Распространенность диспепсии (то есть, согласно Римским критериям, боли и/или дискомфорта в эпигастрии) в популяции составляет 7-40%. При этом у 2/3 пациентов тщательное обследование не выявляет никакой органической патологии, что делает правомочным диагноз функциональной диспепсии (ФД) [9]. В отечественной клинической практике диагноз ФД до сих пор является достаточно «экзотическим» и часто подменяется более «привычным» хроническим гастритом (ХГ).

Почему возникает такая подмена и насколько она правомочна? Хорошо известно, что в современной медицине ХГ является морфологическим диагнозом. В связи с этим требуется обязательное гистологическое подтверждение воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ). Так, например, в Китае у трети больных с критериями ФД морфологически обнаруживается активный гастрит [22]. У нас же диагноз ХГ чаще всего выставляется на основании визуальной оценки СОЖ при эндоскопии или даже при наличии только симптомов диспепсии. Это связано с тем, что морфологическое исследование в рутинной практике медицинских учреждений малодоступно, в то же время диагностика хеликобактерной (Helicobacter pylori – Hp) инфекции используется значительно шире. У большинства пациентов с диспепсией тесты на Нр оказываются позитивными, что обусловлено широкой распространенностью хеликобактериоза в нашей стране - 70-80% [4]. При морфологическом исследовании гастробиоптата у этих лиц с высокой вероятностью был бы обнаружен ХГ, однако, как уже было сказано, в повседневной практике это делается крайне редко.

Насколько же взаимосвязана имеющаяся у больного симптоматика с наличием Нр-инфекции? Об этом можно судить по исчезновению симптоматики в случае успешной эрадикации инфекции и устранения воспаления. К сожалению, согласно многочисленным клиническим исследованиям, симптомы диспепсии удается купировать в среднем только у 10-15% больных. Однако в странах с более широкой распространенностью Нр клиническая эффективность эрадикации ощутимо выше – до 30%. В связи с этим для диспепсии, которая проходит после устранения инфекции, некоторыми учеными был даже предложен термин «Нр-ассоциированная диспепсия». В целом, как показал метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), эрадикация на 50% превосходит плацебо в устранении симптомов ФД, причем лучший результат достигается при ее клиническом варианте в виде эпигастральной боли

Почему же эрадикация Нр оказывает позитивный эффект не у всех пациентов с ФД? Это связано с многообразием патогенетических механизмов возникновения боли при этой патологии. К ним относятся желудочная гиперсекреция, дуоденальная гиперчувствительность к соляной кислоте, разнообразные нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, нарушение взаимодействия автономной и центральной нервной системы,

центральная и висцеральная гиперчувствительность. Таким образом, хроническое воспаление СОЖ является всего лишь одним из многочисленных «участников», играющих определенную (опосредованную) роль в возникновении клинических симптомов ФД. Поскольку эрадикация Нр устраняет только один механизм боли, симптоматика исчезает у небольшой части пациентов. Следует еще раз подчеркнуть, что наличие гастрита далеко не всегда сопровождается какой-либо симптоматикой и, наоборот. наличие диспепсии вовсе не означает обязательного присутствия воспаления, т.е. ХГ (особенно у детей и пациентов молодого возраста).

Исходя из вышеизложенного, возникает вопрос практического ведения больного с симптомами диспепсии. Не вызывает сомнений, что при наличии симптомов «красных флагов» больной подлежит обязательному эндоскопическому и сонографическому обследованию для исключения органической патологии как причины диспепсии. Всем остальным пациентам показано тестирование на Нр. Имеются некоторые различия в тестах, используемых для диагностики хеликобактериоза в зависимости от распространенности в стране рака желудка. В странах с его низкой распространенностью достаточно неинвазивных - уреазного дыхательного и стул-теста, или, у некоторых больных, определения уровня антихеликобактерных антител. При высокой распространенности рака желудка (к сожалению, Украина относится к таким странам) целесообразно проведение верхней эндоскопии с быстрым уреазным тестом. Обнаружение Нр предусматривает обязательную эрадикационную терапию [13]. Может возникнуть вопрос: зачем при относительно низкой клинической эффективности эрадикации в устранении симптомов диспепсии все современные международные рекомендации настаивают на ее проведении? В первую очередь, устранение Нр приводит к исчезновению воспаления и предотвращает запуск воспалительного каскада канцерогенеза, или каскада Р. Correa [7]. В настоящее время доказано положительное влияние эрадикации Нр на уменьшение риска развития некардиального рака желудка кишечного типа. Основываясь на этих данных, в Японии намечена дорогостоящая национальная программа предотвращения развития рака желудка путем эрадикации Нр, в то время как в соседней Южной Корее такая задача пока не ставится [18]. По данным доклада ВОЗ, одним из перспективных направлений предотвращения инфекционноассоциированных форм рака

является борьба с Hp, максимальный эффект от которой ожидается в развивающихся странах. Эрадикация также позволяет значительно снизить риск развития пептической язвы и гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатия), а также связанных с ними кровотечений.

Следующим шагом при сохранении симптоматики после успешной эрадикации (он же – первый у больных с исходно отсутствующей Нр-инфекцией) является назначение антисекреторной терапии. Экономически более оправдана тактика Step-down терапии с использованием ИПП. У пациентов, не ответивших на лечение антисекреторными препаратами, могут быть эффективны прокинетики. Целесообразно использовать только препараты, не обладающие экстрапирамидными побочными эффектами итоприд, мосаприд [21]. Эффективность прокинетиков близка к эффективности антисекреторной терапии и вызывает улучшение примерно у половины пациентов. К сожалению, на основании клинического варианта ФД (ЭБ или ПДС) невозможно предсказать эффективность той или иной группы препаратов у конкретного больного [12]. Перспективно использование акотиамида и буспирона, относящихся к новой группе нормализаторов желудочной аккомодации. На любом из этапов лечения, особенно при повышенном уровне тревожности и/или явлениях депрессии, следует рассмотреть целесообразность назначения антидепрессантов и анксиолитиков. Продемонстрирована их способность повышать порог болевой чувствительности и улучшать аккомодацию желудка [10]. В нескольких РКИ показана эффективность фитотерапии, особенно традиционных восточных сборов [17].

Длительность терапии на каждой ступени (кроме антихеликобактерной) составляет 1-2 мес. При достаточной эффективности она может использоваться и в дальнейшем при возврате симптомов (лечение «по требованию»). Полное отсутствие эффекта от проводимого лечения заставляет усомниться в правильности поставленного диагноза, в связи с чем могут потребоваться дополнительные диагностические мероприятия.

Таким образом, в нашей стране большинству пациентов с синдромом диспепсии в первую очередь потребуется проведение антихеликобактерной терапии, и только при сохранении симптоматики будет целесообразно использование других групп препаратов. В настоящее время эрадикационная терапия достаточно подробно определена Маастрихским консенсусом IV [15]. В качестве



А.Э. Дорофеев

препаратов первого ряда рекомендованы ИПП в стандартной дозе + амоксициллин + кларитромицин/метронидазол. Выбор варианта стартовой терапии и ее продолжительность (7-14 дней) зависят от национальных/региональных особенностей чувствительности Нр к антибактериальным препаратам, в первую очередь - к нитроимидазолам и кларитромицину. В среднем в Центральной Европе резистентность к кларитромицину составляет 19%, к метронидазолу – 44% [16]. В соседних с Украиной странах она достаточно вариабельна. Так, в Венгрии резистентность Нр к кларитромицину достигает 33%, в Польше -16%, в то же время в России она незначительна. Также следует отметить, что в России резистентность к метронидазолу повсеместно превышает 40% [3].

В нашей стране в качестве терапии первой линии предлагаются две тройные схемы: ИПП + амоксициллин + кларитромицин или ИПП + амоксициллин + нитроимидазол. По данным отечественных авторов, эффективность схем терапии первой линии с включением рекомендуемых препаратов составляет 83,3-94,4%, что соответствует международным стандартам. В настоящее время ведущие гастроэнтерологи Украины указывают на возможность применения 7-14дневной 3-компонентной схемы с учетом региональных особенностей [5]. К сожалению, региональные особенности резистентности Нр в Украине изучались фрагментарно. Так, в нашем исследовании обнаружены отличия эффективности антихеликобактерной терапии между восточными и западными регионами Украины [2]. С учетом этого могут понадобиться схемы лечения Нр-инфекции, отличающиеся как по составу антибактериальных препаратов, так и по продолжительности курса лечения. К тому же со временем нынешняя резистентность Нр к антибактериальным препаратам может изменяться. В целом по Европе за минувшее десятилетие количество штаммов Нр, резистентных к кларитромицину, увеличилось почти вдвое [16]. В то же время имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в некоторых странах эффективность первой линии антихеликобактерной терапии остается достаточно высокой на протяжении последних 11 лет [23]. Имеется достаточно много исследований, показавших улучшение переносимости терапии и повышение процента устранения Нр-инфекции при включении в схемы эрадикационной терапии пробиотических штаммов (в первую очередь, лактобактерий) [11, 14].

Продолжение на стр. 20.

А.Э. Дорофеев, А.Н. Агибалов, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев, О.В. Томаш, Т.Е. Куглер, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Функциональная диспепсия и хеликобактерная инфекция: практические аспекты ведения пациента

Продолжение. Начало на стр. 19.

Целью нашего исследования было изучение распространенности Нр-инфекции у больных с ФД у жителей Донецкой области, оценка эффективности эрадикационной терапии первой линии (как в устранении инфекции, так и в симптоматическом улучшении), а также сравнение процента эрадикации с предыдущими годами.

Материалы и методы

Нами было обследовано 168 пациентов, соответствовавших Римским III критериям ФД. Чаще ФД встречалась у женщин (125 больных). Средний возраст пациентов составлял 39,6±4,4 года. Преобладали больные с вариантом ФД в виде ПДС и смешанным вариантом (ПДС + ЭБ); больных с ЭБ было меньше. Для верификации Нр-инфекции использовали уреазный дыхательный тест (IRIS) и быстрый уреазный тест при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). Эффективность эрадикации Нр оценивали с помощью повторного С13-уреазного дыхательного теста не ранее чем через 4 нед после завершения приема антибактериальных и антисекреторных препаратов. Использовалась 7-дневная стандартная тройная кларитромицинкомпонентная терапия (ИПП+Ам+Кл) с обязательным добавлением пробиотика на основе лактобактерий. Применялись нольпаза, фромилид и амоксициллин в стандартных дозировках. Последние 2 года вместо нольпазы использовали препарат Эманера (эзомепразол, компания KRKA) в стандартной дозировке. Как известно, эзомепразол является активным S-изомером омепразола (активные изомеры ИПП обладают преимуществами в фармакокинетике по сравнению с неактивными изомерами и над смесями R- и S-изомеров). Эзомепразол обладает высокой биодоступностью, быстрым наступлением эффекта, стабильным и длительным поддержанием интрагастрального рН>4, что особенно важно при проведении эрадикации. Выбор Эманеры обусловлен наличием сертификата биоэквивалентности с оригинальным препаратом при более низкой стоимости, что делает его более доступным для пациентов. Еще одним преимуществом этого препарата является форма выпуска в виде гранул (пеллет), покрытых кишечнорастворимой оболочкой, что позволяет применять его не только в виде капсулы, но и как пеллеты. Это особенно удобно у детей и при нарушении глотания. Эффективность эрадикации за последние 5 лет сравнивалась с группой пациентов с верифицированным ХГ. пролеченных за предшествующий пятилетний период.

Результаты

Установлено, что Нр-инфекция присутствовала у 97 (58%) пациентов с Римскими III критериями ФД, причем у большинства из них — 69 человек (71%) — отмечалась средняя степень контаминации. При ПДС инфекция выявлялась у 72%, при ЭБ — у 65%, а при смешанном варианте — у 43% больных. У пациентов с ПДС отмечалась более

Таблица. Эффективность 7-дневной терапии в Донецком регионе			
Период наблюдения 2003-2008 гг. 2009-2014 гг.			
Количество больных	n=127 (ΧΓ)	n=97 (ФД)	
Эффективность эрадикации 93,6%		90,7%	

высокая обсемененность СОЖ, а при ЭБ - менее выраженная; смешанный вариант занимал промежуточное положение. Первая линия эрадикационной терапии была эффективной у 88 больных (90,7%). В то же время устранение симптомов диспепсии по завершению эрадикации отмечалось у 36 пациентов (37%), а стойкий эффект на протяжении 6 мес сохранялся у 24 больных (24%). При этом эффективность лечения при ЭБ была выше (45%), чем при ПДС (32%). При сравнении с предыдущим пятилетием эффективность трехкомпонентной семидневной эрадикационной терапии в сравниваемых группах больных недостоверно уменьшилась на 2,9% (табл.).

Обсуждение

Как показало наше исследование, у жителей Донецкой области с симптомами ФД распространенность Нр-инфекции составила 58%. Чаще инфекция выявлялась у пациентов с ПДС, что сопровождалось более высокой степенью контаминации СОЖ. Тем не менее клиническая эффективность эрадикации (т.е. устранение симптомов) оказалась выше в подгруппе больных с ЭБ. У больных с диспепсией непосредственный клинический эффект был достигнут в 37% случаев, хотя спустя 6 мес он сохранился только у 24% больных. При этом реинфекция Нр была выявлена у 2 пациентов. Таким образом, в Донецком регионе стойкий клинический эффект эрадикационной терапии у больных с симптомами ФД отмечается у четверти пациентов, причем чаще при ЭБ. Это несколько меньше, чем в странах Азии, но больше, чем в Западной Европе. Тем не менее, целесообразность проведения эрадикации Нр на первом этапе лечения не следует подвергать сомнению. Как уже упоминалось выше, помимо симптоматического облегчения у четверти больных, у оставшихся пациентов обеспечивается профилактика некардиального рака желудка и пептической язвы.

Особого внимания заслуживает сохранение высокой эффективности 7-дневной трехкомполентной терапии на основе качественных ИПП (Нольпаза, Эманера), кларитромицина (Фромилид) и амоксициллина. Достижение почти 91% эрадикации свидетельствует об отсутствии формирования клинически значимой кларитромицинрезистентности у Нр на востоке Украины. Примечательно, что за последнее десятилетие эффективность эрадикации недостоверно снизилась менее чем на 3%. Еще одной причиной такого результата может быть включение в схему терапии качественных пробиотиков на основе лактобактерий. Как свидетельствует опыт западного региона Украины, включение пробиотика повышает эффективность трехкомпонентной терапии, обеспечивая приемлемый процент эрадикации [1].

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что

хеликобактерная инфекция широко распространена среди пациентов Донецкого региона с диагностическими критериями ФД, причем примерно у четверти больных симптоматика обусловлена именно наличием инфекции и стойко исчезает после эрадикации Нр. Поэтому в качестве первоочередного диагностического шага у пациентов востока Украины целесообразно тестирование на наличие инфекции. Учитывая широкую распространенность рака желудка и отсутствие его ранних симптомов, мы чаще всего применяем верхнюю эндоскопию с быстрым уреазным тестом или С13-уреазным дыхательным тестом. При обнаружении инфекции обязательна эрадикация. В нашем регионе по-прежнему сохраняется высокая эффективность 7-дневной тройной кларитромицинкомпонентной схемы с добавлением про-

В заключение хотим еще раз акцентировать внимание наших коллег на практических аспектах «взаимодействия» понятий ХГ и ФД. Распространенность и той, и другой патологии в популяции достаточно высока (напомним, что именно Нр является основной причиной ХГ, а функциональная гастроэнтерологическая патология встречается гораздо чаще органической). При этом, с одной стороны, большинство лиц с ХГ клинических симптомов не имели, не имеют и с высокой вероятностью не будут иметь в будущем («гастрит не болит»). С другой стороны, ФД может быть диагностирована у пациентов без признаков ХГ (особенно если речь идет о младших возрастных группах). Даже если при диспепсии морфологически доказано наличие ХГ, последний вовсе не обязательно является ее основной (тем более – единственной) причиной. Не следует также отождествлять цели и задачи лечения ХГ и ФД. Цель лечения ХГ - не допустить прогрессирования каскада желудочного канцерогенеза. Задача, которую необходимо для этого решить, - успешная эрадикация хеликобактерной инфекции. Этим, собственно говоря, и исчерпываются доказаннно эффективные вмешательства при хеликобактерном гастрите. Целью же лечения ФД является исключительно стоикое купирование симптомов (т.е. повышение качества жизни). При наличии Нр первым шагом в лечении ФД также является антихеликобактерная терапия. Даже если успешная эрадикация не решает «тактическую» задачу - купирование симптомов (последнее, как было показано, достижимо у меньшей части пациентов), она все равно обеспечивает «стратегическую» - профилактику Нр-ассоциированных язв и рака желудка. При отсутствии же клинического эффекта от эрадикации с целью купирования симптомов целесообразны доказавшие свою эффективность антисекреторные и прокинетические препараты, коррекция психоэмоционального статуса, фитосредства.

Литература

1. Вдовиченко В.І., Меренцова О.О., Демидова А.Л. Ефективність антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони з використанням препаратів «Проксіум» та «Лаціум». Суч. гастроэнтерол. 2012, № 5 (67), 100-2.

 Дорофеев А.Э, Агибалов А.Н., Руденко Н.Н. и соавт. Аспекты диагностики и лечения Н. руloriассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины. Сучасна гастроэнтерол. 2012, № 6 (68), 22-6.

3. Маев И.В, Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и соавт. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии. Фарматека. № 2, 2011, 10-17.

 Наказ Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012
 № 600. Ведення диспепсії у дорослих. Київ, 2012.

 Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины. Сучасна гастроентерол. 2011 № 6 (62):133-136.

 Buzas G.M., Lotz G., Schneider F., J\u00f6zan J. A Helicobacter pylori-fertozes epidemiologiaja Ferencyarosban. Retrospektiv endoszkopos tanulmany, 1997–2012. Orv Hetil. 2013 Jun 9;154 (23): 900-7.

 Coelho L.G., Maguinilk I., Zaterka S., et al. 3 Consenso Brasileiro para Estudo do Helicobacter pylori. Arq. Gastroenterol. vol. 50 no. 2 Sao Paulo Apr./June 2013.

Delaney B., Ford A.C., Forman D. et al. WITH-DRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7; (4): CD001961.

 Faintuch J.J., Silva F.M., Navarro-Rodriguez T. et al. Endoscopic findings in uninvestigated dyspepsia. BMC Gastroenterol. 2014 Feb 6;14:19.

10. Ford A.C., Moayyedi P. Dyspepsia. Curr Opin Gastroenterol. 2013 Nov; 29 (6): 662-8.

 Francavilla R., Polimeno L., Demichina A. et al. Lactobacillus reuteri strain combination In Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Gastroenterol. 2014 May-Jun; 48 (5): 407-13.

 Hsu Y.C., Liou J.M., Yang T.H. et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? J Gastroenterol. 2011 Feb; 46 (2): 183-90.

 Lee H., Jung H.K., Huh K.C. et al. Current status of functional dyspepsia in Korea. Korean J Intern Med. 2014 Mar; 29 (2): 156-65.

14. Li S., Huang X.L., Sui J.Z. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. Eur J Pediatr. 2014 Feb; 173 (2): 153-61.

 Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61 May: 646-664.

 Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013; 62: 34-42.

 Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2012 Apr;18 (2): 150-68.

18. Park J.M., Hahm K.B. The Korean perspective of Helicobacter pylori infection: lessons from the Japanese government's policy to prevent gastric cancer. Dig Dis. 2014; 32 (3): 290-4.

 Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. Dig Dis Sci. 2010 Sep; 55 (9): 2431-40.

20. van Marrewijk C.J., Mujakovic S., Fransen G.A. et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. Lancet. 2009 Jan 17; 373 (9659): 215-25.

 Voiosu T.A., Giurcan R., Voiosu A.M., Voiosu M.R. Functional dyspepsia today. Maedica (Buchar). 2013 Mar; 8 (1): 68-74.

22. Wei Z., Ying L., Wen G. et al. Rome III criteria cannot distinguish patients with chronic gastritis from those functional dyspepsia patients. Helicobacter. 2014 Apr; 19 (2): 124-8.

23. Yoon J.H., Baik G.H., Sohn K.M. et al. Trends in the eradication rates of Helicobacter pylori infection for eleven years. World J Gastroenterol. 2012 Dec 7; 18 (45): 6628-34.

24. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. J Clin Gastroenterol. 2014 Mar; 48 (3): 241-7.

Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач

По материалам II научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новые технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии», 19-20 июня, г. Днепропетровск

По оценкам экспертов около половины населения мира (3 млрд человек) инфицировано Helicobacter pylori: 20-50% в индустриальных странах и 80% — в развивающихся (D.A. Peura, 2010; A.C. Ford, A.T. Axon, 2010). Эрадикационной терапии посвящено 120 метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), из них более 25 — оценке эффективности схем первой линии. Согласно их результатам эффективность стандартной тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин/или метронидазол) на сегодня составляет 60% против 90% в середине 90-х годов XX века (М. Gasparetto, 2012; D.X. Graham, 2010), что стимулирует поиск альтернативных схем и возможностей усиления антихеликобактерной терапии. Лекцию по данной проблеме прочел заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник.

Неэффективность эрадикационной терапии детерминирована тремя группами факторов:

- 1. Со стороны микроорганизма Н. pylori: резистентность к антибактериальным средствам, переход спиралевидных форм бактерий в кокковые, высокая бактериальная нагрузка, вирулентность штамма.
- 2. Со стороны пациента: низкий комплайенс, гиперсекреция кислоты в желудке, полиморфизм генов CYP2C19, MDR1, IL-1β, курение, избыточная масса тела, сахарный диабет.
- 3. Со стороны врача: некорректное назначение эрадикационной терапии, использование некачественных генериков.

Все перечисленные факторы и существующие способы их преодоления были рассмотрены лектором более подробно.

Некоторые особенности течения инфекции Н. pylori обусловлены генотипом бактерий. Штаммы Н. pylori CagA+ и VacA s1m1 более активно делятся, а следовательно, более восприимчивы к антибиотикам, чем CagA- и VacA s2m2 (L.I. van Doorn, 2000; V. de Francesco et al., 2004).

Кокки — естественная форма, в которую переходят спиралевидные бактерии Н. руlori в неблагоприятных условиях (рН, температура), а также при нерациональной антибактериальной терапии. Кокки утрачивают способность к делению, но хорошо сохраняются в кишечнике и внешней среде и не восприимчивы к антибиотикам. Реактивация в желудке происходит при наступлении благоприятных условий и снова приводит к колонизации слизистой оболочки (І. Kurters et al., 1997).

Со стороны пациента при точном соблюдении назначений врача эффективность эрадикации достигает 96%, а при низком комплайенсе — 69% (D.Y. Graham, 1992).

Скорость метаболизма, время нахождения в плазме крови и соответственно эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего СҮР2С19 – фермент системы цитохрома Р450 в печени. Выделены три фенотипические группы: быстрые (гомозиготы), промежуточные (гетерозиготы) и медленные (мутации в обеих аллелях) метаболизаторы ИПП. Эффективность эрадикации у быстрых метаболизаторов снижается до 70,9% вследствие короткого времени полужизни препарата в плазме крови; у промежуточных метаболизаторов этот показатель составляет 82,7%, а у медленных — 88,9% (S. Padol et al., 2006). Для быстрых метаболизаторов характерны недостаточный антисекреторный эффект ИПП, сохранение болевого абдоминального синдрома на 3-4-е сутки от начала приема препарата, медленная эндоскопическая динамика (Маев И.В. и соавт., 2013).

На абсорбцию лекарств в желудочно-кишечном тракте также влияет полиспецифичный АТФ-зависимый эффлюксный транспортер — Р-гликопротеин. Он обеспечивает эффлюкс (выкачивание) ксенобиотиков из цитозоля через цитоплазматическую мембрану в межклеточное пространство. ИПП также являются субстратом для Р-гликопротеина. Полиморфизм гена MDR1 (ABCB1) определяет экспрессию и функциональную активность Р-гликопротеина. Выделяют три генотипа MDR1 3435 по уровню экспрессии Р-гликопротеина: С/Т и С/С высокий и умеренный, которые снижают эффективность ИПП, Т/Т — низкий, который определяет высокий уровень абсорбции лекарства и его поступления в системный кровоток (W. Siegmund et al., 2002).

Ген, кодирующий IL-1β, определяет прямое ингибирование соляной кислоты — через особые рецепторы IL-1β на париетальных клетках. У пациентов с генотипами IL-1β-511 С/Т и Т/Т эффективность эрадикации составляет 87,2% против 77,4% у лиц с генотипом С/С (E. Saperas et al., 1992, 1993).

Курение влияет на доставку антибиотика в слизистую оболочку за счет снижения желудочного кровотока и секреции слизи, изменяет активность СҮР2С19 и фармакокинетику ИПП, а также нарушает активность и стабильность антибиотиков за счет стимулирования секреции соляной кислоты. У курящих пациентов эффективность эрадикации уменьшается на 8,4% по сравнению с некурящими (Т. Suzuki et al., 2006).

Избыточная масса жировой ткани у лиц с ожирением увеличивает объем распределения лекарств, снижая их эффективность. Эффективность эрадикации при ожирении составляет 55% по сравнению с 85,4% у лиц с индексом массы тела <25 кг/м² (L.S. Goodman et al., 2011; М.Р. Pai et al., 2007).

Сахарный диабет 1 и 2 типов снижает эффективность эрадикации на 30%, что обусловлено развитием диабетической ангиопатии слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и нарушением абсорбции антибиотиков. Кроме того, больные сахарным диабетом склонны к бактериальным инфекциям и чаще принимают антибиотики, что способствует формированию резистентности к ним H. pylori.

Определенный процент неудач эрадикационной терапии связан с ошибками врачей. Например, по данным российских авторов, диагностика инфекции Н. руlогі до назначения лечения проводится лишь в 22,5% случаев, контроль эффективности эрадикации — в 6,7%, неправильные схемы, неадекватные дозы и назначение препаратов без доказанной эффективности становятся причиной неполной эрадикации в 81% случаев (Л.С. Страчунский, В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и соавт., 2005).

Однако самой серьезной проблемой остается растущая резистентность H. pylori к антибактериальным компонентам эрадикационной терапии. Резистентность обусловлена точечными мутациями, которые делают механизмы действия антибиотиков неэффективными, чему способствует бесконтрольный и необоснованный прием препаратов данной группы.

Показатели резистентности в Европе, по данным анализа исследований с участием 1893 взрослых и 311 детей (А.С. Магіп, 2013; F. Медгаиd, 2013), самые высокие к метронидазолу (34,9% взрослых, 25,7% детей) и кларитромицину (17,5% взрослых, 31,8% детей). Также обращает на себя внимание растущая резистентность к левофлоксацину: 14,1 и 2,5% соответственно.

В исследовании G. Florini и соавт. (2013) проводили культурально обоснованный выбор терапии пациентов, которые не ответили на предыдущее лечение инфекции Н. руlori. При выявлении резистентности к кларитромицину и метронидазолу или к одному из этих препаратов назначались схемы с левофлоксацином и амоксициллином. При резистентности к левофлоксацину, кларитромицину и метронидазолу назначались схемы с рифабутином и амоксициллином. Показатели эффективности эрадикации при таком подходе составили от 86 до 100%.

Согласно рекомендаций Маастрихт IV, квадротерапия с препаратом коллоидного висмута (ИПП + висмут + 2 антибиотика) считается идеальной заменой стандартной тройной терапии. В проспективном исследовании X. Liang и соавт. (2013) у пациентов с неудачей предыдущего лечения кларитромицином, метронидазолом и фторхинолонами эффективность висмутсодержащих схем квадротерапии составила от 83,8% (с амоксициллином и тетрациклином) до 95,2% (с амоксициллином и фуразолидоном).

В связи со снижением эффективности стандартной тройной схемы, а также недоступностью препаратов висмута и тетрациклина в некоторых европейских странах были разработаны альтернативные схемы эрадикашии. Большие належды воздагались на последовательную терапию: амоксициллин 1000 мг + ИПП в стандартной дозе по 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем кларитромицин 500 мг + тинидазол 250 мг + ИПП в стандартной дозе - все по 2 раза в сутки в течение следующих 5 дней. По данным метаанализа 10 РКИ, проведенных в Италии, эффективность эрадикации у нелеченных пациентов при последовательной терапии превышает 90% по сравнению с 77% при стандартной тройной терапии (Nadim S. Jafri et al., 2008). Метаанализ L. Gatta и соавт., опубликованный в 2013 г., дал более низкие средние показатели эффективности лечения: 84% (95% доверительный интервал 82,1-86,4), и показал, что 10-дневная последовательная терапия эффективнее 7-дневной тройной терапии, умеренно эффективнее 10-дневной тройной терапии и не эффективнее 14-дневной тройной терапии.

Альтернативной схемой является одновременная (сопутствующая) терапия: амоксициллин $1000~{\rm Mr}$ + кларитромицин $500~{\rm Mr}$ + тинидазол $250~{\rm Mr}$ или метронидазол $250~{\rm Mr}$ + омепразол $40~{\rm Mr}$ — все по $2~{\rm pa}$ за в сутки во время завтрака и ужина в течение 10- $14~{\rm дней}$.



И.Н. Скрыпник

Европейской группой по изучению Helicobacter (2013) предложена гибридная терапия, которая, однако, не вошла в Маастрихтский консенсус IV: амоксициллин 1000 мг + омепразол 40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 250 мг или метронидазол 250 мг 2 раза в сутки в течение следующих 7 дней (всего 14 дней).

Существуют разные способы повышения эффективности эрадикации. Повышение дозы ИПП усиливает эффекты амоксициллина и кларитромицина, предотвращает развитие резистентных штаммов Н. руlori, позволяет преодолеть фенотип быстрых метаболизаторов с высокой активностью фермента СУР2С19.

Продление эрадикационной терапии до 14 дней повышает эффективность при резистентности к кларитромицину или метронидазолу в схемах ступенчатой, сопутствующей терапии, а также при использовании схем с препаратом висмута (С.О. Salazar, 2013; J.M. Liou, 2013; J. Molina-Infante, 2013).

Еще одна возможность оптимизации эрадикационной терапии заключается в правильном выборе ИПП. Все ИПП подавляют секрецию соляной кислоты париетальными клетками посредством блокирования работы H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы), но механизм связывания с ферментом различается. Омепразол, лансопразол и рабепразол образуют обратимую связь с цистеином в положении 813, и только пантопразол дополнительно связывается биологически необратимо с цистеином в положении 822. Поэтому для восстановления 50% секреции НС1 после действия омепразола, эзомепразола, лансопразола и рабепразола восстановление Н⁺/К⁺-АТФазы происходит в течение 28 ч, а после действия пантопразола – 46 ч (M. Katashima, 2003; G. Sachs, 2004). Более выраженный и длительный кислотоингибирующий эффект пантопразола создает условия для эффективного действия других компонентов эрадикационной терапии.

В заключение лектор суммировал современные возможности повышения эффективности антихеликобактерной терапии:

- лечение с использованием схем эрадикации первой линии целесообразно продлевать до 10-14 дней;
- для уменьшения выраженности побочных эффектов целесообразно комбинировать антихеликобактерную терапию с пре- и пробиотиками;
- в качестве терапии второй линии следует использовать тройную терапию ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (эффективность 85-90%) или последовательную терапию (эффективность >90%);
- для культурально обоснованного выбора терапии целесообразно шире внедрять методы определения чувствительности H. pylori к антибиотикам (бактериологические и молекулярные):
- важным является выбор ИПП для использования в схемах антихеликобактерной терапии и после эрадикации с позиций высокой эффективности и безопасности.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**





НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- € 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.
- (2) Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012;61(5):646-664.
- (3) Аруин Л.И. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006;5:40-49.
- (4) Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Терапевтический архив 2009;81(6):62-66.
- (5) 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-НОЛ°

портиса насружация про лікарський засто де-пол пізона довида вісмуту субцитрат колоїдний; таблетка містить: вісмуту субцитрат, код АТС А02В ХО5. У кислому середовиці шлунка препарат утворює на повержні виразок і ерозій закисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину Е2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до наконичення підермального закищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину Е2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до наконичення підермального закищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину Е2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до наконичення наконичення підермального тракту; лише незагначна кількість активної речовини надомогнь у косментрація вісмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. Показання для застосування, вісмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. Показання для застосування, вісмут у плазмі після закінчення лікування швидко знижується вішразоко знижної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини ляжка ниркова недостатність. Спосіб застосування, підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. Спосіб застосування та дози. Дорослим і дітлям віком від 14 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітлям віком від 14 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітлям віком від 4 до в рохів призначни по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітлям віком від 4 до в рохів призначни по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітлям віком від 4 дов до за за хвилин до їди за на ніч во по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди за на ніч в

P251-UA-DEN-1-12



Современные подходы к эрадикации инфекции Helicobacter pylori: здоровый консерватизм и необходимые новшества

Как известно, инфекция Helicobacter pylori, распространенность которой в популяции оценивается в 50%, является доказанным причинным фактором хронического гастрита, пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и MALT-лимфомы желудка, а также ряда экстрагастральных расстройств. При всех перечисленных заболеваниях показана эрадикация Н. pylori. В то же время в связи с безрецептурной доступностью мощных антисекреторных препаратов в общественном мнении сформировался стереотип эффективного самолечения изжоги, гастрита и даже язвенной болезни. Об опасностях такого подхода и оптимальных схемах антихеликобактерной терапии мы беседовали с известным украинским экспертом в области кислотозависимых заболеваний и инфекции Н. pylori – доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренней медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергеем Михайловичем Ткачом.

? Насколько актуальна сегодня проблема самолечения кислотозависимых заболеваний и бесконтрольного приема антисекреторных средств?

- Основным методом консервативного лечения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), к наиболее частым и значимым из которых относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, а также пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. является прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) - наиболее мощных на сегодня кислотоингибирующих средств. За время своего 25-летнего клинического применения ИПП зарекомендовали себя как высокоэффективные и достаточно безопасные препараты, в связи с чем некоторые ИПП в развитых странах уже давно перешли в разряд безрецептурных средств. ИПП чрезвычайно популярны среди больных с КЗЗ, потому что оказывают быстрый симптоматический эффект, а также способствуют заживлению язв. К сожалению, есть и другая сторона медали. Так, согласно проведенному в 2009 г. исследованию, около 2/3 людей, принимающих ИПП, не имеют верифицированных и рекомендуемых показаний к их назначению, что потенциально угрожает развитием лекарственной зависимости от них вследствие развивающейся рикошетной кислотной гиперсекреции.

Кроме того, как и любые другие фармакологические агенты, ИПП обладают определенным потенциалом других побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но повышается по мере удлинения сроков лечения. Большинство побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, развития гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. К ним относятся нарушения всасывания железа, кальция, магния и витамина В₁₂, повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интерстициального нефрита. Реже отмечаются идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома Р450. Все возможные побочные эффекты ИПП наблюдаются в основном при их длительном применении и/или высоких дозах.

Потенциал побочных эффектов ИПП важен не только потому, что они чрезвычайно широко применяются в клинической практике, но и потому, что на рынок выходят новые препараты с более сильным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия, что может способствовать повышению частоты побочных эффектов.

Komy показана эрадикация H. pylori?

Показания для эрадикации Н. pylori
 в последнее время расширились в связи

с новыми доказательствами этиологической роли этого патогена. Маастрихтский консенсус IV (2010), который является основным рекомендательным документом по диагностике и лечению инфекции H. pyloгі в Европе, регламентирует проведение эрадикации у пациентов с дуоденальными язвами и язвой желудка, атрофией и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка, МАСТ-лимфомой желудка, функциональной диспепсией, неуточненной диспепсией (в регионах с распространенностью H. pylori в популяции >20%), а также у пациентов, которым предстоит резекция по поводу рака желудка, и которые имеют родственников первой линии с раком желудка. Кроме того, эрадикация показана при планированном длительном приеме ацетилсалициловой ты/НПВП/коксибов, ГЭРБ (при длительном применении ИПП), необъяснимой железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

? Какой должна быть оптимальная эрадикационная терапия?

— В связи со все возрастающей резистентностью H. pylori к антибиотикам режимы эрадикационного лечения H. pylori постоянно меняются и совершенствуются. В настоящее время выделяют три основных вида антихеликобактерного лечения — эмпирическую терапию, индивидуализированную терапию и эмпирическую терапию спасения.

Эмпирическая терапия, назначаемая как терапия первой или второй линии без определения чувствительности Н. руlori к антибиотикам, включает стандартную тройную терапию, последовательную терапию, сопутствующую терапию, последовательно-сопутствующую терапию и висмутсодержащую квадротерапию.

Стандартная тройная терапия на основе кларитромицина по-прежнему остается наиболее широко применяемой в Европе и США первой линией терапии, хотя ее эффективность во многих странах постоянно снижается. В связи с этим Маастрихтский консенсус IV категорически рекомендует выбор первой линии лечения проводить на основе известной в стране (регионе) кларитромицинрезистентности. В частности, если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15%, то, как и прежде, в качестве первой линии лечения рекомендуется назначать стандартную тройную терапию даже без предварительного определения чувствительности, при этом дозы для всех препаратов остаются прежними (класс рекомендации А, уровень доказательств 1а).

Если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15-20%, а чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до лечения не определялась, то в таких случаях Маастрихтский консенсус IV вместо стандартной тройной терапии в качестве

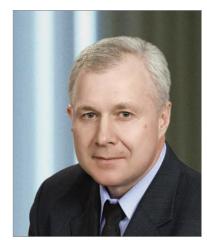
первой линии лечения рекомендует либо классическую 4-компонентную висмутсо-держащую терапию (в течение 10-14 дней), либо последовательную терапию, либо сопутствующую квадротерапию (A, 1a).

Последовательная терапия состоит из двух периодов: применение ИПП + амоксициллин в течение 5 дней, а затем ИПП + кларитромицин и метронидазол (или тинидазол) в течение последующих 5 дней. При применении сопутствующей терапии все четыре препарата применяют на протяжении всего курса терапии, и поэтому такая схема является более простой, так как она не требует изменения количества или типа препаратов в середине лечения. Обе эти схемы в основном являются эффективными, за исключением некоторых регионов с высокой распространенностью (≥20-30%) резистентности к кларитромицину или двойной резистентности – к кларитромицину и метронидазолу. При применении обеих схем уровень эрадикации достигает 90-94%, хотя ни одна из этих схем до сих пор не оптимизирована, например в отношении дозировки или длительности.

Альтернативу представляют 4-компонентные висмутсодержащие схемы. Уместно напомнить, что первая успешная схема эрадикации с эффективностью не менее 90% состояла именно из висмута, тетрациклина и метронидазола, применяемых в течение 14 дней. Усиленной версией этого лечения явилась висмутсодержащая квадротерапия, в которую был добавлен ИПП, а суточная доза метронидазола увеличена до 1500 мг. Именно эта схема позволила в значительной степени преодолеть резистентность к метронидазолу. В США успешность данной схемы терапии при инфицировании штаммами H. pylori, резистентными к метронидазолу, составила 90%, а в Европе -90.5%.

Во время первоначальной оценки висмутсодержащей квадротерапии было показано, что в случае резистентности к метронидазолу большое значение имеет как доза, так и длительность приема висмута, особенно в регионах с распространенной резистентностью к метронидазолу. Однако во многих исследованиях использовались субоптимальные дозы и длительность терапии, поэтому результаты оказались невпечатляющими. В настоящее время в США и в Европе получила одобрение схема терапии, включающая прием 4 раза в сутки трех капсул: висмута субцитрата (420 мг), метронидазола (375 мг) и тетрациклина (375 мг), плюс омепразол по 20 мг 2 раза в сутки. Использование такой комбинации в течение 10 дней, как было показано в исследовании с участием 100 пациентов, обеспечивает частоту эрадикации >90%.

Метаанализы и практический опыт показали, что большинство побочных эффектов, связанных с висмутсодержащей квадротерапией, незначительны и не приводят к прекращению терапии.



С.М. Ткач

В качестве второй линии лечения Маастрихтский консенсус IV (2010) рекомендует проводить либо классическую квадротерапию (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней, либо тройную терапию с левофлоксацином в течение 10 дней (А, 1а), при этом необходимо учитывать быстро растущую резистентность к левофлоксацину (В, 2в). После неудачи второй линии дальнейшее лечение рекомендуется осуществлять только после индивидуального определения чувствительности при любой возможности ее проведения (А, 1с) либо применять эмпирическую терапию спасения.

Индивидуализированная терапия заключается в назначении эрадикационной терапии на основе определения индивидуальной чувствительности Н. руlori к антибиотикам — обычно к кларитромицину и левофлоксацину. Выделяют два вида индивидуализированной терапии — тройную терапию при известной чувствительности Н. руlori к кларитромицину и терапию фторхинолонами при известной чувствительности Н. руlori к фторхинолонам

Эмпирическая терапия спасения — это альтернатива индивидуализированной терапии, применяющаяся после нескольких (минимум двух) неудачных попыток лечения с использованием разных схем. При отсутствии возможности исследования антимикробной чувствительности еще несколько лет назад основными видами терапии спасения была терапия с включением левофлоксацина, рифабутина или фуразолидона. В настоящее время левофлоксацинсодержащая схема уже не рассматривается как терапия спасения, поскольку часто используется как вторая линия терапии. В качестве основных вариантов терапии спасения в настоящее время рассматриваются двойная терапия с ИПП в высоких дозах (например, омепразол 40 мг + амоксициллин 500 мг - все 4 раза в сутки с приблизительным интервалом 6 ч в течение 14 дней) и рифабутинсодержащая тройная терапия (рифабутин 150 мг, амоксициллин 1 г и ИПП – все два раза в сутки в течение 14 дней).

Существуют ли альтернативные пути повышения эффективности эрадикационной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности?

— Первым методом повышения эффективности эрадикации в условиях все возрастающей антибиотикорезистентности была и остается квадротерапия на основе препаратов висмута, к которому резистентность у Н. руlori не развивается вовсе. Квадротерапия на основе препаратов висмута на протяжении всей истории эрадикационной терапии демонстрирует постоянно стабильные результаты (уровень 90%) и в настоящее время в связи с резко возросшей кларитромицинрезистентностью переживает свой яркий ренессанс.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Рекомендации EASL по лечению гепатита С (2014)

Краткий обзор ключевых положений

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) в апреле 2014 г. опубликовала рекомендации по лечению гепатита C, в которых обновленные положения сформулированы с учетом данных новых рандомизированных контролированных исследований. Как и в предыдущем руководстве, вышедшем в 2013 г., каждой рекомендации присвоен уровень доказательств в соответствии с качеством использованных данных (А – высокий, В – средний, С – низкий) и проведена градация положений в зависимости от их силы (сильная рекомендация – 1, слабая рекомендация – 2).

Диагноз хронической HCV-инфекции

Мнение экспертов EASL относительно диагностики хронической HCV-инфекции осталось неизменным: диагноз хронического гепатита С основывается на определении антител к HCV и выявлении PHK HCV, при этом учитывается наличие клинических признаков хронического гепатита, повышение уровня аминотрансфераз или выявление характерных гистологических изменений. Диагностическим тестом первой линии остается определение антител к HCV (A1); в случае их выявления необходимо воспользоваться чувствительным молекулярным методом диагностики с нижним порогом обнаружения <15 международных единиц (МЕ)/мл для выявления PHK HCV (A1). В руководстве указывается, что при подозрении на острый гепатит С или у больных с ослабленным иммунитетом определение PHK HCV должно являться частью инициального обследования (A1). Пациенты, положительные по антителам к HCV и отрицательные по PHK HCV, должны быть повторно обследованы через 3 мес на наличие вирусной PHK для подтверждения истинного выздоровления (A1).

Цель и конечные точки терапии **HCV**

Еще несколько положений нового руководства полностью согласуются с тезисами предыдущих рекомендаций. Целью терапии по-прежнему является полная эрадикация HCV-инфекции для предупреждения развития осложнений (HCV-индуцированного повреждения печени и внепеченочных заболеваний, включая фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), а также смерти). Конечной точкой лечения считается достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), определяемого как отсутствие PHK HCV к 12-й или 24-й неделе после окончания терапии (А1). Рассматривая целесообразность назначения противовирусной терапии пациентам с циррозом печени, эксперты EASL, с одной стороны, указывают на замедление скорости декомпенсации заболевания и снижение вероятности возникновения ГЦК после эрадикации HCV, а с другой — настаивают на продолжении скрининга ГЦК в этой популяции больных даже после элиминации HCV (А1).

Обследование перед началом терапии

Согласно новым рекомендациям EASL перед началом лечения необходимо установить причинно-следственную связь между НСV-инфекцией и заболеванием печени (А1), исключив другие возможные этиологические факторы повреждения гепатоцитов (HBV, HIV, злоупотребление алкоголем, аутоиммунные и метаболические заболевания печени, токсическое действие препаратов); следует оценить влияние сопутствующей патологии на прогрессирование заболевания печени и постараться скорректировать ее (А1). Также важными являются оценка степени тяжести поражения печени и выявление пациентов с циррозом печени, так как данные факты могут повлиять на прогноз и выбор схемы терапии (А1). Эксперты EASL настаивают на том, что выявление и количественное определение РНК НСV должны проводиться с помощью чувствительного метода с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл (А1), а первоначальная оценка стадии фиброза может выполняться с использованием неинвазивных методов, тогда как в случаях неясной или вероятно сочетанной этиологии следует прибегнуть к биопсии печени (А1). К обязательному обследованию перед началом лечения относится также определение генотипа HCV, а для носителей 1 генотипа вируса установление еще и подтипа (1a/1b) (A1); количественное определение РНК НСV показано пациентам, которым может быть проведена противовирусная терапия. В новом руководстве EASL подчеркивается, что в связи с появлением новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) исследование генетических характеристик организма-хозяина посредством генотипирования IL28В полностью утратило свою значимость (A1).

Противопоказания к проведению терапии

Эксперты EASL подчеркивают, что лечение хронического гепатита С при помощи пегилированного интерферона альфа (Peg IFNα) и рибавирина абсолютно противопоказано больным, страдающим неконтролируемой депрессией, психозами и эпилепсией; беременным и парам, не соблюдающим адекватную контрацепцию; пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая патологию почек, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, декомпенсацию со стороны печени. Применение IFNα не рекомендовано при абсолютном числе нейтрофилов <1500/мм³ и/или количестве тромбоцитов <90 000/мм³.

Согласно рекомендациям EASL разрешенные к применению ПППД выгодно отличаются от Peg IFN α и рибавирина, так как на территории Европейского союза к 2014 г. абсолютные противопоказания к назначению ПППД еще не зарегистрированы.

Показания к лечению. Кого следует лечить?

В новых рекомендациях EASL расширены показания к лечению хронического гепатита С. В настоящее время проведение противовирусной терапии показано не только пациентам с компенсированным хроническим заболеванием печени, индуцированным HCV, не получавшим ранее специфического лечения, но и больным, принимавшим противовирусные препараты, желающим лечиться и не имеющим противопоказаний к приему препаратов (А1). Перечисляя группы пациентов, которым показано этиотропное лечение, эксперты EASL указывают, что больные с выраженным фиброзом (F3-F4 по шкале METAVIR) терапия должна быть назначена безотлагательно (А1), лицам с признаками умеренного фиброза (F2 по шкале METAVIR) терапия показана (А2), тогда как у пациентов без признаков фиброза печени или с незначительной выраженностью ступенчатых некрозов (F0-F1 по шкале METAVIR) показания, а также сроки начала терапии могут быть индивидуализированы (А1). В новых рекомендациях подчеркивается, что даже больных с декомпенсированным циррозом, находящихся в списке ожидания трансплантации печени, необходимо рассматривать как кандидатов на лечение, правда, в этом случае желательно использовать режимы терапии без назначения IFNо, в идеальном случае — и без рибавирина (А1).

Рекомендованные лекарственные средства

В отличие от клинических рекомендаций (2013), предусматривавших применение $Peg\ IFN\alpha$, рибавирина в комбинации с телапревиром и боцепревиром, в руководстве EASL (2014) главная роль отводится новым ПППД (софосбувир, симепревир и даклатасвир), которые назначаются с/без $Peg\ IFN\alpha$ и рибавирина.

Несмотря на использование новых препаратов, обладающих выраженным противовирусным действием, дозы и схемы введения Peg IFN α (Peg IFN α 2a − 180 мкг/нед, Peg IFN α 2b − 1,5 мкг/кг/нед), а также рибавирина (1000 или 1200 мг/сут у больных с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) остались неизменными.

Описывая особенности применения софосбувира, эксперты EASL рекомендуют назначать этот препарат ежедневно в дозе 400 мг (1 таблетка) 1 раз в день, при этом в рекомендациях отмечается хороший профиль переносимости препарата и перечисляются возможные побочные действия (при одновременном приеме с рибавирином: головная боль и усталость; при комбинации с IFNо и рибавирином: усталость, головная боль, тошнота, бессонница, анемия). Софосбувир не следует назначать сочетанно с такими индукторами Р-гликопротеина, как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой обыкновенный, так как эти препараты снижают концентрацию софосбувира в плазме крови.

Согласно рекомендациям EASL симепревир следует назначать ежедневно в дозе 150 мг (1 капсула) 1 раз в день. Как правило, пациенты хорошо переносят терапию симепревиром. Побочные реакции (сыпь, фотосенсибилизация, зуд и тошнота) чаще возникают у больных, принимающих симепревир сочетанно с IFNα и рибавирином. Среди препаратов, противопо-казанных к назначению при приеме симепревира, эксперты EASL назвали антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин), системные противогрибковые средства (итраконазол, кетоконазол, посаконазол, флуконазол, вориконазол), а также дексаметазон, цизаприд, лекарственные травы (расторопшу, зверобой), антиретровирусные препараты (эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин).

По мнению экспертов EASL, даклатасвир необходимо назначать ежедневно в дозе 60 мг (1 таблетка) 1 раз в день. В целом больные достаточно хорошо переносят прием даклатасвира; в некоторых случаях терапия этим ПППД может сопровождаться усталостью, головной болью и тошнотой.

Обновленные рекомендации EASL основаны на ранее опубликованных в 2011 г., поэтому многие положения сохраняются без изменений. В частности, двойная терапия остается стандартом лечения для пациентов с инфекциями другого генотипа, кроме генотипа 1, и для некоторых пациентов с инфекциями генотипа 1.

Потенциальная роль двойной терапии и пациентов с инфекцией генотипа 1

Двойная терапия может быть целесообразна для некоторых больных, ранее не получавших лечение, с исходными предикторами высокой вероятности достижения быстрого вирусологического ответа (БВО) и УВО в отношении терапии Peg IFNα/рибавирин. Следует учитывать экономичность и лучшую переносимость двойной терапии. Кроме того, у некоторых пациентов могут быть сопутствующие заболевания, требующие медикаментозного лечения, которое может привести к неблагоприятному взаимодействию между лекарственными средствами и ингибиторами протеаз первого поколения.

В базовых клинических исследованиях для регистрации терапии Peg IFN α /рибавирин УВО был достигнут у 46 и 42% пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1, при получении пегилированного IFN α_2 а или пегилированного IFN α_2 b и рибавирина соответственно. Частота УВО у таких больных была немного выше в Европе, чем в США. Эти результаты были подтверждены исследованием IDEAL для сравнения двух одобренных режимов лечения в США: 41% пациентов достигли УВО при приеме пегилированного IFN α_2 a (180 мкг/нед) в комбинации с рибавирином (1,0-1,2 г/сут) в течение 48 нед по сравнению с 40% больных, получавших пегилированный IFN α_2 b (1,5 мкг/кг/нед) в комбинации с рибавирином (0,8-1,4 г/сут) в течение такого же периода (частота УВО незначительно изменилась).

Кроме пациентов, у которых могут быть противопоказания к лечению ингибиторами протеаз, двойная терапия Peg IFNα/рибавирин может обеспечить очень высокие показатели УВО в выборке больных с инфекциями, крайне чувствительными к IFNа, что может сэкономить расходы и предотвратить дополнительные побочные эффекты, связанные с лечением ингибиторами протеаз. Например, post hoc анализ в подгруппе продемонстрировал, что у пациентов с HCV генотипа 1 с благоприятным генотипом IL28B двойная терапия обеспечила показатели УВО, подобные тройной терапии с применением боцепревира. Это также касалось больных, достигших БВО в течение 4-недельной вводной фазы приема Peg IFNα/рибавирин. Телапревир также можно применять в течение 4-недельного вводного периода двойной терапии, вероятно, у пациентов с благоприятным генотипом IL28B. В такой ситуации достижение БВО может оправдать продолжение двойной терапии Peg IFNα/рибавирин без добавления телапревира. В этой высокочувствительной к IFN скатегории больных основным преимуществом тройной терапии является сокращение общей длительности лечения до 24 нед при телапревирсодержащем режиме и до 28 нед при боцепревирсодержащем режиме. При двойной терапии ее продолжительность следует сокращать лишь в том случае, если исходные уровни PHK HCV <400 000 ME/мл, БВО достигнут и отсутствуют какие-либо другие предикторы неблагоприятного исхода лечения.

На рис. 1 и 2 представлены алгоритмы двойной терапии Peg IFN α /рибавирин в зависимости от ответа у пациентов с разными генотипами HCV.

Снижение дозы во время лечения

В рекомендациях предусматривается возможность уменьшения дозы Peg IFN α при развитии тяжелых побочных эффектов (появлении клинических симптомов тяжелой депрессии, абсолютном числе нейтрофилов <750/мм³, количестве тромбоцитов <50 000/мм³). В таком случае возможно постепенное снижение дозы IFN α_2 а со 180 до 135 мкг/нед, а затем и до 90 мкг/нед; доза IFN α_2 b уменьшается с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед, а при необходимости — до 0,5 мкг/кг/нед. Эксперты указывают, что терапия Peg IFN α должна быть прекращена при

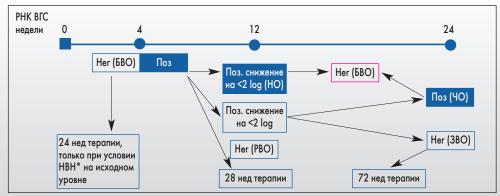


Рис. 1. Терапия в зависимости от ответа у пациентов с инфекцией генотипа 1, получающих двойную терапию Peg IFNO:/рибавирин (также применяется к генотипу 4 при доказательствах уровня B2 3BO – замедленный вирусологический ответ; PBO – ранний вирусологический ответ; Her. – PHK HCV не выявлено; HO – нулевой ответ; Поз. – PHK HCV выявлено; ЧО – частичный ответ; Тх – терапия; *HBH (низкая вирусная нагрузка) <400 000-800 000 ME/мл.

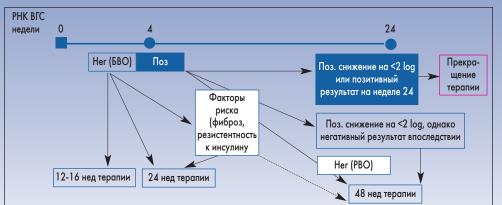


Рис. 2. Терапия в зависимости от ответа у пациентов с генотипами 2 и 3, получающими двойную терапию Peg IFNα/рибавирин (также касается генотипов 5 и 6, за исключением 12-16 нед, при доказательствах уровня C2)

ЗВО – замедленный вирусологический ответ; РВО – ранний вирусологический ответ; РИ – резистентность к инсулину; *Маргинально менее эффективно вследствие более высокой частоты рецидива, особенно для G3 с высокой вирусной нагрузкой.

выраженной депрессии, количестве нейтрофилов <500/мм³, уровне тромбоцитов <25 000/мм³. Если при применении рибавирина развилась выраженная анемия (гемоглобин <10 г/дл), то дозу препарата следует постепенно снижать по 200 мг за 1 раз; терапия рибавирином должна быть прекращена при уровне гемоглобина <8,5 г/дл. Показанием к незамедлительному прекращению лечения является развитие тяжелого гепатита (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 10 раз превышает норму), тяжелой бактериальной инфекции любой локализании.

Рассматривая меры по улучшению приверженности к лечению, эксперты EASL указывают, что полная приверженность к терапии ассоциирована с высокой вероятностью достижения УВО, тогда как субоптимальная приверженность ведет к вирусологическому прорыву, рецидиву заболевания, появлению новых резистентных штаммов вируса. Именно поэтому эксперты настаивают на необходимости объяснения пациентам важности соблюдения всех врачебных рекомендаций для достижения УВО (А1). Рекомендуется перед началом терапии проинформировать пациентов о возможных побочных эффектах (для схем с IFN и рибавирином) и рассказать о мерах борьбы с ними (прием антипиретиков, аналгетиков или антидепрессантов). Эксперты настоятельно советуют пациентам воздерживаться от приема алкогольных напитков во время проведения антивирусной терапии (А1). В рекомендациях также рассматривается возможность лечения НСV-инфекции у пациентов, активно принимающих наркотические препараты, при условии, что они хотят получать лечение и способны регулярно являться на врачебные осмотры (А1).

Данные исследований III фазы об эффективности телапревира и боцепревира у пациентов с инфекцией генотипа 1, ранее не получавших лечения

В исследованиях III фазы боцепревира и телапревира у пациентов с HCV генотипа 1, ранее не получавших лечения, режимы тройной терапии обеспечили более высокие показатели УВО, чем при двойной терапии Peg IFN α /рибавирин.

В исследовании SPRINT-2 с применением боцепревира все пациенты сначала получили 4 нед вводного лечения Peg IFN α /рибавирин, дальнейшая терапия определялась рандомизацией и проводилась в одной из 3 групп. Пациенты группы 1 (контрольной) получали дополнительно 44 нед Peg IFN α /рибавирин в комбинации с плацебо. Группа 2 (в зависимости от ответа на боцепревир) получила Peg IFN α /рибавирин в комбинации с боцепревиром 800 мг 3 р/сут. Длительность лечения определялась вирусологическим ответом, поэтому пациенты, у которых были неопределяемые уровни PHK HCV на 8-й и 24-й неделях, прекращали прием всех препаратов до 28-й недели, а пациенты, у которых были определяемые уровни PHK HCV в любой точке времени в период с 8-й по 24-ю неделю, прекращали прием боцепревира на 28-й неделе, однако продолжали прием Peg IFN α /рибавирин в течение всего курса 48 нед. Группа 3 (фиксированная продолжительность приема боцепревира) получила 44 нед лечения Peg IFN α /рибавирин в комбинации с боцепревиром. Частота достижения УВО в трех группах представлена на рисунке 3.

Телапревир у ранее не получавших лечения пациентов был изучен в 2 исследованиях III фазы — ADVANCE и ILLUMINATE. В исследовании ADVANCE принимали участие пациенты, ранее не получавшие лечения, которых рандомизировали в 3 группы: группа 1 (контрольная, PR) получала Peg IFNα/рибавирин в комбинации с плацебо в течение 48 нед. Группа 2 (Т8PR) получила 8 нед тройной терапии телапревиром 750 мг каждые 8 ч в комбинации

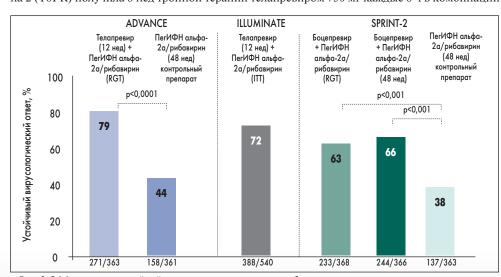


Рис. 3. Эффективность тройной терапии телапревиром или боцепревиром у пациентов с хроническим HCV, ранее не получавших лечения (адаптировано по I.M. Jacobson et al. Hepatology, — 2010; K.E. Sherman et al., Hepatology. — 2010; F. Poordad et al. N. Engl. J. Med. — 2011)

с Peg IFN α /рибавирин с последующим приемом Peg IFN α /рибавирин в зависимости от ответа. Группа 3 (T12PR) получила 12 нед тройной терапии телапревиром 750 мг каждые 8 ч в комбинации с пегИ Φ H/PБВ с последующим приемом Peg IFN α /рибавирин в зависимости от ответа. Результаты лечения в исследовании представлены на рисунке 3.

Данные ADVANCE послужили основой для оптимизации исследования ILLUMINATE III фазы, в дизайне которого использовали метод рандомизации для оценки относительной пользы для пациентов, достигших рБВО вследствие 12 нед приема телапревира в комбинации с Peg IFN α /рибавирин либо с 12 или 36 нед двойной терапии Peg IFN α /рибавирин. Результаты лечения также представлены на рисунке 3.

Схемы лечения для разных групп пациентов

Приступая к описанию особенностей терапии различных групп пациентов, эксперты EASL отмечают, что показания к выбору препарата зависят от генотипа и подтипа HCV, тяжести поражения печени, результатов предыдущего лечения, а показания к назначению противовирусной

терапии у HCV/HIV-коинфицированным больным идентичны показаниям к применению HCV-моноинфицированных пациентов (A1). В рекомендациях указывается, что у HIV-ко-инфицированных больных используются те же режимы лечения, что и у пациентов, не имеющих подобной сопутствующей патологии (A1). Перечисляя терапевтические нюансы применения ПППД у этой популяции больных, эксперты EASL подчеркивают, что у HIV-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир, суточная доза даклатасвира должна быть уменьшена до 30 мг/сут, а у лиц, принимающих эфавиренз, ее следует увеличить до 90 мг/сут (B2). В то же время не рекомендуется назначать эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин, ритонавир и любой другой ингибитор протеазы HIV пациентам, получающим симепревир (A1).

В новых рекомендациях последовательно описываются возможные схемы лечения для каждого генотипа и дается краткая характеристика каждой из них.

Лечение 1 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

В настоящее время для пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV, разработано и апробировано 6 схем лечения. Несмотря на существенные различия в стоимости каждой из них, комбинация Peg IFNα, рибавирина и софосбувира (1-й вариант) является наиболее эффективной и простой. Сочетание софосбувира и симепревира с/без рибавирина (5-й вариант) и комбинация софосбувира и даклатасвира с/без рибавирина (6-й вариант) представляются наиболее оптимальными схемами лечения, не содержащими IFNα.

Лечение 2 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

Наилучшим способом лечения пациентов, инфицированных 2 генотипом, является комбинация софосбувира и рибавирина; если этот метод лечения недоступен, приемлемо назначение комбинации Peg IFNα и рибавирина.

Лечение 3 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

Наиболее эффективной схемой лечения для этого генотипа считается тройная комбинация $Peg\ IFN\alpha$, рибавирина и софосбувира.

Лечение 4 генотипа HCV-инфекции (см. приложение)

В рекомендациях представлены 6 схем лечения больных, инфицированных 4 генотипом вируса. Наиболее эффективной и простой считается тройная комбинация Peg IFNα, рибавирина и софосбувира.

Лечение 5 и 6 генотипов HCV-инфекции (см. приложение)

Мониторинг эффективности терапии

Согласно рекомендациям мониторинг эффективности терапии основывается на определении уровня PHK HCV в динамике лечения (установление исходного уровня виремии является обязательным). Эксперты EASL отмечают, что для получения сопоставимых результатов желательно использовать один и тот же метод определения PHK HCV и проводить его в одной и той же лаборатории. Для мониторинга уровня PHK HCV во время терапии и после лечения рекомендуется использовать метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с нижним пределом обнаружения <15 ME/мл (A1).

В новых рекомендациях предусматриваются различные сроки оценки эффективности терапии, которые зависят от выбранного режима лечения. Так, при применении 12-недельной тройной терапии Peg IFNα, рибавирином и софосбувиром уровень PHK HCV необходимо определить на 4-й и 12-й неделе лечения (окончание терапии), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (A2).

Контроль эффективности тройной терапии Peg IFNα, рибавирином и симепревиром проводится на 4, 12, 24-й неделе (окончание терапии у пациентов, ранее не получавших лечение, и у больных с рецидивом заболевания после предыдущей терапии) и 48-й неделе лечения (окончание терапии у пациентов, частично или полностью не ответивших на ранее проводимое лечение), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (A2).

При использовании тройной терапии Peg IFN α , рибавирином и даклатасвиром уровень PHK HCV определяется на 4, 10, 24-й неделе лечения (окончание терапии), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (А2). Контроль эффективности любого режима, не содержащего Peg IFN α (софосбувир + симепревир с/без рибавирина; софосбувир + даклатасвир с/без рибавирина; софосбувир + рибавирин) проводится на 2-й (оценка приверженности), 4-, 12-й или 24-й неделе лечения (окончание терапии), а также через 12 или 24 нед после завершения лечения (А2).

В руководстве приводятся **правила прекращения (нецелесообразности) терапии**, которые относятся только к тройной комбинации Peg IFNα, рибавирина, симепревира: тройная терапия должная быть прекращена, если к 4-, 12-й или 24-й неделе лечения уровень PHK HCV ≥25 МЕ/мл (A2). Правила прекращения лечения для других режимов терапии не определены (A1).

В рекомендациях указывается, что **терапия, модифицируемая в зависимости от вирусологического ответа**, используется только для комбинации Peg IFNα, рибавирина, даклатасвира. Если к 4-й неделе тройной терапии уровень PHK HCV не снизился <25 МЕ/мл, а к 10-й неделе PHK HCV не определялся, то необходимо продолжать прием всех трех препаратов на протяжении 24 нед. В случае если к 4-й неделе уровень PHK HCV <25 МЕ/мл, а к 10-й неделе PHK HCV не определяется, следует завершить прием даклатасвира на 12-й неделе и продолжить терапию Peg IFNα, рибавирином в течение 24 нед (A2).

Описывая меры по мониторингу безопасности, эксперты EASL указывают, что оценка возможных побочных действий Peg IFN α и рибавирина должна проводиться при каждом визите, анализ крови необходимо проводить на 2-й и 4-й неделе терапии и повторять каждые 4 или 8 нед (A1); при приеме софосбувира рекомендуется регулярно оценивать функцию почек (B1).

Наблюдение за пациентами, достигшими УВО, после завершения лечения

В рекомендациях указывается, что через 48 нед после завершения лечения у пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК НСV; при нормальных значениях АЛТ и отсутствии РНК НСV таких больных можно снять с учета (С2). Пациенты с циррозом, достигшие УВО, должны проходить обследование на предмет наличия ГЦК каждые 6 мес с использованием ультразвукового исследования (В1).

Повторное лечение пациентов, не достигших УВО

В новых рекомендациях предусмотрено несколько вариантов лечения больных, не достигших УВО. Пациентам с 1 и 4 генотипами НСУ, у которых применение софосбувира оказалось неэффективным, показано назначение комбинации софосбувира и симепревира; больным с другими генотипами, также не ответившим на терапию софосбувиром, следует рекомендовать сочетанный прием софосбувира и даклатасвира (В1). Пациентам, не достигшим УВО при применении симепревира, телапревира или боцепревира, может быть назначена комбинация софосбувира и даклатасвира (В1). В случае неэффективности двойной терапии с применением софосбувира и симепревира следует прибегнуть к комбинации софосбувира и даклатасвира (В1). Больные с 1 и 4 генотипами НСV, не ответившие на режим терапии даклатасвиром, могут быть пролечены комбинацией софосбувира и симепревира (В1); а при неэффективности сочетанного применения софосбувира и даклатасвира у таких пациентов целесообразно использовать комбинацию софосбувира и симепревира (В1). В то же время эксперты EASL отмечают, что больные, не нуждающиеся в проведении ургентной противовирусной терапии и не достигшие УВО при применении режимов терапии с использованием софосбувира, симепревира и/или даклатасвира, могут временно отказаться от повторного лечения и ожидать появления новых, более эффективных комбинаций (В1).

Опубликовано при поддержке ООО «Рош Украина».

UA.PEG.14.004

Подготовила **Лада Матвеева**



Приложение на стр. 26.

Рекомендации EASL по лечению гепатита С (2014)

Приложение. Начало на стр. 24.

Таблица 1. Лечение 1 генотипа HCV-инфекции		
Схема лечения (условия назначения) Составляющие		Комментарии
1-й вариант	Комбинация Ред IFNα, рибавирина и софосбувира на про- тяжении 12 нед (А1)	
2-й вариант	Комбинация Ред IFNα, рибавирина и симепревира на про- тяжении 12 нед (А1)	Не рекомендуется пациентам с 1 а подтипом HCV, имеющим мутацию Q80K, кодирующую последовательность NS3 протеазы (A2). После завершения 12-недельной терапии симепревиром, Peg IFNα и рибавирином пациентам, ранее не получавшим лечения, а также больным с рецидивом заболевания рекомендуют продолжить квадротерапию Peg IFNα и рибавирином еще на протяжении 12 нед (общая длительность лечения – 24 нед); тогда как больным, не ответившим или частично ответившим на ранее проводимую терапию, прием данных препаратов необходимо продолжить еще на протяжении 36 нед (общая длительность лечения – 48 нед) (В1). Терапия должна быть прекращена, если к 4, 12-й или 24-й неделе лечения уровень РНК НСV ≥25 МЕ/мл (А2)
3-й вариант (подтип 1Ь)	Комбинация Ред IFNα, рибавирина и даклатасвира на про- тяжении 24 нед (В1)	Эта комбинация не может быть рекомендована пациентам с 1 генотипом, подтипом 1 а (В 1). Даклатасвир необходимо принимать на протяжении 12 нед сочетанно с Peg IFN α и рибавирином. Пациентам, у которых уровень PHK HCV к 4-й неделе лечения не достиг значений <25 МЕ/мл, а к 10-й неделе не определялся, необходимо продолжить тройную терапию еще в течение 12 нед (общая длительность лечения — 24 нед); лицам, у которых уровень PHK HCV к 4-й неделе лечения достиг границы <25 МЕ/мл, а к 10-й неделе не определялся, необходимо продлить прием Peg IFN α и рибавирина (без даклатасвира) еще на 12 нед (общая длительность лечения — 24 нед) (В2)
4-й вариант (непереносимость IFN α или наличие противопоказаний к его назначению)	Комбинация рибавирина и софосбувира на протяжении 24 нед (В2)	Эта комбинация должна быть использована только тогда, когда применение другого режима, не предусматривающего назначение IFN, невозможно (B2)
5-й вариант	Комбинация софосбу- вира и симепревира на протяжении 12 нед (В1)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирина. В то же время применение рибавирина должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (В1)
6-й вариант	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для пациентов, не получавших ранее терапию) или в течение 24 нед (для больных, принимавших ранее Peg IFN (х.), рибавирин, телапревир (В1)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирина. В то же время применение рибавирина должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (В1)

Таблица 2. Лечение 2 генотипа HCV-инфекции		
Схема лечения (условия назначения)	Составляющие	Комментарии
1-й вариант	INDMONHOLING DUDGRUDUHG U COMOCDV-	У больных циррозом, ранее получавших лечение, длительность терапии может быть продлена до 16-20 нед
2-й вариант (больные цир- розом и пациенты, ранее получавшие терапию)	Комбинация Peg IFNα, рибавирина и софосбувира в течение 12 нед (В1)	

Таблица 3. Лечение 3 генотипа НСV-инфекции		
Схема лечения (условия назначения)		Комментарии
1-й вариант	Комбинация Peg IFNα, рибавирина и софосбувира на протяжении 12 нед (A2)	
2-й вариант	Комбинация рибавирина и софо- сбувира в течение 24 нед (A2)	Эта терапия субоптимальна для пациентов с цирро- зом, ранее принимавших терапию, которым долж- но быть предложено альтернативное лечение (A2)
3-й вариант	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для пациентов, не получавших ранее терапию) или 24 нед (для больных, принимавших ранее лечение) (В1)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ дополнительного включения рибавирина. В то же время применение рибавирина должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особенно у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (В1)

Таблица 8. Противовирусная терапия у реципиентов паренхиматозных органов (кроме печени)		
Генотип HCV Схема лечения		Комментарии
2 генотип	Комбинация рибавирина и софосбувира на протяжении 12-24 нед (В1)	Не требуется коррекции дозиров- ки такролимуса или циклоспори- на. Показан тщательный монито- ринг (В1)
1, 3, 4, 5, 6 генотипы	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12-24 нед ± рибавирин (В1)	
1 и 4 генотипы	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12-24 нед ± рибавирин (В1)	

Таблица 4. Лечение 4 генотипа HCV-инфекции			
Схема лечения	Составляющие	Комментарии	
1-й вариант	Комбинация Peg IFNα, рибавирина и софо- сбувира на протяжении 12 нед (В1)		
2-й вариант	Комбинация Ред IFNα, рибавирина и симепре- вира в течение 12 нед (В1)	После завершения 12-недельной тройной терапии симепревиром, Ред IFN сси рибавирином, пациентам, ранее не получавшим лечение, а также больным с рецидивом заболевания рекомендуют продолжить квадротерапию Peg IFN сси и рибавирином еще на протяжении 12 нед (общая длительность лечения — 24 нед); тогда как больным, не ответившим или частично ответившим на ранее проводимую терапию, прием данных препаратов необходимо продолжить еще в течение 36 нед (общая длительность лечения — 48 нед) (В1). Терапия должна быть прекращена, если к 4, 12-й или 24-й неделе лечения уровень РНК HCV ≥25 ME/мл (А2)	
3-й вариант	Комбинация Peg IFNα, рибавирина и даклатас- вира на протяжении 24 нед (В1)	Даклатасвир следует принимать на протяжении 12 нед сочетанно с Peg IFNα и рибавирином. Пациентам, у которых уровень РНК НСV к 4-й неделе лечения не достиг значений <25 МЕ/мл, а к 10	
4-й вариант $\{$ непереносимость $IFN\alpha$ или наличие противопоказаний к его назначению $\}$	Комбинация рибавири- на и софосбувира на протяжении 24 нед (С2)		
5-й вариант	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12 нед (В2)	риодвирина должно оыть рассмотрено у пациентов с негативны	
6-й вариант	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для пациентов, не получавших ранее терапию) или 24 нед (для больных, принимавших лечение ранее) (В2)	Предварительные результаты не подтверждают преимуществ до- полнительного включения рибавирина. В то же время применение рибавирина должно быть рассмотрено у пациентов с негативными прогностическими факторами вирусологического ответа, особен- но у лиц, не ответивших на предыдущее лечение, и у больных циррозом (В2)	

Таблица 5. Лечение 5 и 6 генотипов HCV-инфекции	
Схема лечения (условия назначения)	
1-й вариант	Комбинация Peg IFN $lpha$, рибавирина и софосбувира на протяжении 12 нед (В1)
2-й вариант (непереносимость IFN $lpha$ или наличие противопоказаний к его назначению)	Комбинация рибавирина и софосбувира в течение 24 нед (C2)

Таблица 6. Противовирусная терапия у пациентов с циррозом печени			
Стадия цирроза/ показание к трансплантации	Схема лечения	Комментарии	
	Комбинация рибавирина и софосбувира до трансплантации печени (А1)		
Стадия А по Чайлд-Пью/	Комбинация Ред IFNα, рибавирина и софосбувира на протяжении 12 нед (В1)		
ГЦК	Комбинация рибавирина, софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед перед трансплантацией (В1)	Только для пациентов с 1 и 4 генотипом HCV	
Стадия В и С по Чайлд-Пью	Комбинация рибавирина и софосбувира до трансплантации печени (В1)	Назначение IFN противопоказано (В1). Тера- пия проводится в квалифицированных центрах под тщательным мониторингом	
	Комбинация рибавирина, софосбувира и даклатасвира до трансплантации печени (В1)	Только для пациентов с 1 и 4 генотипом HCV. Терапия проводится в квалифицированных центрах под тщательным мониторингом	

Таблица 7. Противовирусная терапия после трансплантации печени						
Генотип НСУ	Схема лечения	Комментарии				
2 генотип	Комбинация рибавирина и софосбувира на протяжении 12-24 нед (В1)					
1, 3, 4, 5, 6 генотипы	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12-24 нед ± рибавирин (В1)	Не требуется коррекции дозировки такролимуса или циклоспорина (В1)				
1 и 4 генотипы	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12-24 нед ± рибавирин (В1)					

Таблица 9. Противовирусная терапия у пациентов с гемоглобинопатиями						
Генотип НСУ	Схема лечения					
2 генотип	Комбинация рибавирина и софосбувира на протяжении 12-24 нед (В2)					
1, 3, 4, 5, 6 генотипы	Комбинация софосбувира и даклатасвира на протяжении 12 нед (для лиц, не получавших ранее терапию) или 24 нед (для больных, получавших лечение) (В2)					
1 и 4 генотипы	Комбинация софосбувира и симепревира на протяжении 12 нед (В2)					

 26
 Тематичний номер • Вересень 2014 р.

D. Piccolboni, E. Ragone, A. Inzirillo, R. Utili

Первичный склерозирующий холангит у пациента с целиакией, осложненный эмпиемой желчного пузыря

Успешная послеоперационная терапия урсодезоксихолевой кислотой

Коморбидность первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и целиакии впервые описана в 1988 г. Нау Ј.Е. и соавт. Эти разные заболевания связывают общие аутоиммунные механизмы. Аутоиммунные холестатические заболевания печени и желчевыводящих путей часто манифестируют как внекишечные проявления целиакии. В то же время серологический диагноз целиакии подтверждается у 3% пациентов, проходящих обследование по поводу аутоиммунного гепатита (Rubio-Tapia A., 2008). В исследовании, проведенном в Великобритании, показано трехкратное повышение риска развития ПСХ у лиц с целиакией (Lawson A. et al., 2005).

Лечение аутоиммунных заболеваний недостаточно разработано, хотя целиакия надежно контролируется строгим пожизненным прекращением употребления глютенсодержащих продуктов. Наиболее изученным средством терапии холестатических заболеваний печени является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Представленный итальянскими авторами клинический случай демонстрирует постепенный регресс клинических проявлений и нормализацию биохимических маркеров на фоне длительной терапии УДХК у пациента с тяжелой коморбидностью и хирургическим осложнением ПСХ — острым холециститом.

Описание клинического случая

Мужчина 64 лет в июле 2011 г. был госпитализирован в хирургическое отделение больницы третичного уровня (г. Неаполь, Италия) с лихорадкой и желтухой. Результаты первичного обследования (общий билирубин 5,6 мг/дл, АЛТ 130 Ед/л, АСТ 110 Ед/л; умеренное повышение уровней липазы и амилазы, щелочная фосфатаза 996 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 709 Ед/л) указывали на выраженный холестаз и умеренно выраженный цитолиз. С учетом анамнеза (целиакия, желчнокаменная болезнь и недавний эпизод острого панкреатита и холецистита с частичным улучшением на фоне медикаментозной терапии) был заподозрен острый холангит.

Ультрасонография выявила утолщение стенок желчного пузыря, билиарный сладж и конкременты, а также умеренное расширение общего желчного протока. Была выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) со сфинктеротомией по причине обнаружения субстенозирующего папиллита. ЭРХПГ подтвердила наличие склерозирующего холангита. Конкременты в обшем желчном протоке не выявлены.

Дальнейшее течение заболевания характеризовалось повышением общего билирубина до $9,2\,$ мг/дл (прямой $-5,9\,$ мг/дл). Пациент был выписан с назначением УДХК для коррекции синдрома холестаза перед плановой холецистектомией, которая была запланирована через $1\,$ мес.

При поступлении на плановую операцию у больного по-прежнему наблюдалась желтуха, но с некоторым снижением уровня билирубина (общий $-6.3\,$ мг/дл, прямой $-3.8\,$ мг/дл) и щелочной фосфатазы ($863\,$ Ед/л). Также отмечался высокий уровень онкомаркера СА 19-9 ($226\,$ Ед/л). На УЗИ подтвердился выраженный холецистит, также визуализированы очаги стеатоза печени при отсутствии расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков.

Компьютерная томография с контрастированием подтвердила наличие острого холецистита со значительным утолщением стенок желчного пузыря и очагами кальцификации. В паренхиме печени визуализированы диффузные негомогенные очаги повышенной плотности с отеком и воспалением вокруг сегментальных ветвей портальной вены, а также области усиления сосудистого рисунка.

Через несколько дней выполнена лапароскопическая холецистектомия. При введении лапароскопа удалось выявить следующее: поверхность печени склерозирована, неравномерна, желчный пузырь окружен плотными спайками, заполнен жидкостью гнойного характера и конкрементами. Из-за неопределенной анатомии прикорневых структур печени операция продолжена открытым способом. Антероградная диссекция желчного пузыря осложнилась профузным кровотечением из печеночного ложа. Операция завершена временным ушиванием культи пузырного протока параллельно с тампонадой ложа коллагеновой губкой и фибриновым клеем. Перед ушиванием операционной раны выполнена биопсия печени.

В послеоперационном периоде усилилась желтуха, общий билирубин вырос до 17 мг/дл, но в дальнейшем медленно снижался. Для исключения ятрогенного лигирования общего желчного протока была выполнена повторная ЭРХПГ: общий проток не расширен, с признаками склерозирующего холангита, проходимость не нарушена, контрастируются внутрипеченочные протоки, определяется выход контраста через культю пузырного протока.

При гистологическом исследовании биоптата печени были обнаружены признаки ранней стадии билиарного цирроза с лимфоцитарной и гранулоцитарной инфильтрацией перипортальных септ.

Пациент был выписан через 16 дней с уровнем общего билирубина 9,6 мг/дл (прямой — 5,6 мг/дл), ЩФ 826 Ед/л, ГГТ 1037 Ед/л, умеренным повышением амилазы и липазы. Для амбулаторного лечения назначены УДХК в дозе 18 мг/кг/сут, витамины D и K, омепразол в стандартной дозе.

Через 3 мес биохимические показатели значительно улучшились: билирубин 4,0 мг/дл (прямой — 2,5 мг/дл), ЩФ 491 Ед/л, ГГТ 618 Ед/л. Скрининговый тест на целиакию (ауто-антитела к тканевой трансглутаминазе) положительный. Биопсия слизистой оболочки то-щей кишки подтвердила диагноз целиакии. При проведении МРТ печени обнаружено следующее: очаги негомогенного усиления сигнала от паренхимы с участками гипоперфузии; сегментарная дилатация внутрипеченочных желчных протоков, что соответствует картине первичного склерозирующего холангита.

Данные катамнеза

В течение 2 лет болезнь не беспокоила пациента, на фоне терапии УДХК регрессировала желтуха, уровень билирубина постепенно возвращался к норме. В январе 2013 г. больной был госпитализирован с меленой и признаками анемии. При эндоскопии обнаружено варикозное расширение вен пищевода с признаками недавнего кровотечения. После эндоскопического лигирования гематологические показатели быстро нормализовались.

В настоящее время состояние пациента стабильное, без признаков декомпенсации болезни печени. Для снижения давления в системе воротной вены и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода был дополнительно назначен бета-адреноблокатор.

Последние результаты биохимического анализа крови: альбумины 2,8 г/л, гемоглобин 10,5 г/дл, глюкоза 116 мг/дл, билирубин 0,8 мг/дл, ГГТ 144 Ед/л, ЩФ 406 Ед/л.

Обсуждение клинического случая

Первичный склерозирующий холангит — аутоиммунное заболевание, которое чаще поражает мужчин и характеризуется выраженным холестазом вследствие мультифокальных стриктур внутри- и внепеченочных желчных протоков, а также прогрессирующей печеночной недостаточностью. В данном случае ПСХ сочетался с длительно существовавшей у пациента целиакией — аутоиммунным заболеванием, возникающим в ответ на контакт с абсолютно непереносимым генетически предрасположенными лицами белком глютеном, основными источниками которого являются продукты из пшеницы. Характеризуется воспалением и атрофией ворсинок тонкой кишки, что приводит к мальабсорбции и мальнутриции. Кроме того, последствием ПСХ стал склерозирующий холецистит на фоне желчнокаменной болезни, который осложнился эмпиемой желчного пузыря. Холецистектомия у пациентов с ПСХ превращается из рутинной в сложную операцию при выраженном воспалении, склерозе и кальцификации стенок пузыря. Перед операцией необходим курс лечения для коррекции холестаза и улучшения функций печени, поскольку в послеоперационном периоде обычно наблюдается их снижение.

В связи с высоким уровнем онкомаркера СА 19-9 была заподозрена холангиокарцинома, но впоследствии этот диагноз исключили, поскольку желтуха постепенно регрессировала, биохимические маркеры холестаза снизились, а на ЭХРПГ не было найдено доминирующих стриктур желчных протоков. Эндоскопическая сфинктеротомия была выполнена для облегчения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Несмотря на все принятые меры для декомпрессии желчевыводящих путей и устранения холестаза, потребовалось более полутора лет для нормализации уровня билирубина на фоне постоянного приема УДХК.

Обычно ПСХ характеризуется прогрессирующим течением, но в данном случае, несмотря на острую манифестацию и хирургические осложнения, благодаря адекватному эндоскопическому и оперативному лечению, а также длительной терапии УДХК прогрессирование заболевания удалось замедлить. Положительным прогностическим фактором является постепенное снижение уровня маркеров холестаза. Коморбидная целиакия полностью контролируется аглютеновой диетой.

G. Chir. 2013 Vol. 34 – n. 9/10 – pp. 267-270.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



Здоров'я України 🖰

OPHИГИЛ®

ОРНИДАЗОЛ

- Не имеет перекрестной резистентности с метронидазолом;
- Отвечает всем требованиям к препарату для периоперационной антибиотикопрофилактики и лечения хирургических инфекций*;
- Частота развития побочных реакций не превышает 3,7%**;
- Режим введения Орнигила:
 1000 мг 1 р/сут. или 500 мг 2 р/сут.

АНТИАНАЭРОБНЫЙ ПРЕПАРАТ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ*

- * Schweizer W, Striffeler H, Lüdi D, Fröscher R. "Single shot" prevention in abdominal surgery. Antibiotics with long half-life (ceftriaxone, ornidazole) vs antibiotics with short half-life (cefazolin, metronidazole, clindamycin).
- **Хрянин А.А., Решетников О.В. Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин.









Оптимизация лечения и профилактики гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений в колопроктологии

На закате эры антибиотиков, в условиях постоянного изменения моделей резистентности патогенных микроорганизмов выбор оптимального противомикробного препарата в периоперационном периоде становится все более сложным. Гнойно-воспалительные раневые осложнения остаются одной из самых актуальных проблем современной хирургии и колопроктологии. К сожалению, в ближайшем будущем не предвидится появление принципиально новых антибиотиков, в то время как проблема нерационального применения существующих противомикробных средств все еще не решена и приводит к быстрому росту резистентности госпитальных штаммов. Только четкая стратегия выбора препарата, учитывающая индивидуальные особенности пациента, способна обеспечить эффективную профилактику раневой инфекции, сокращение сроков пребывания в стационаре, снижение финансовых затрат на лечение и нагрузки на медицинский персонал, а также предотвратить развитие опасных для жизни осложнений.

В настоящее время распространенность гнойно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств сохраняется на достаточно высоком уровне. В Украине в период с 2004 по 2010 г. после проведения хирургических вмешательств у 24-27,8% пациентов произошли инфекционные осложнения. К несчастью, текущее количество гнойно-воспалительных осложнений не имеет тенденции к снижению. Такая неутешительная картина частично объясняется практически неизбежной микробной контаминацией операционной раны даже при условии тщательного соблюдения правил асептики и антисептики. Так, в 80-90% случаев к концу операции рана обсеменена различной микрофлорой, которая может вызвать развитие инфекционного процесса.

В операционных ранах после вмешательств на органах брюшной полости бактероиды выделяются в 83% наблюдений, грамположительные кокки — в 55,5%, фузобактерии — в 11,1%, грамположительные палочки — в 38,9%. Летальность при неклостридиальной анаэробной инфекции в условиях несвоевременного и недостаточно активного лечения достигает 95% вследствие быстрого прогрессирования полиорганной недостаточности, развития тяжелого сепсиса и септического шока (М.Е. Нечитайло, 2011).

Для оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта характерен очень высокий риск инфицирования операционной раны. Опасность послеоперационных инфекционных осложнений особенно остро проявляется при колопроктологических операциях, когда рана может загрязняться каловыми массами. В данном случае наиболее высока вероятность контаминации раны анаэробными микроорганизмами, которые входят в состав нормальной микрофлоры кишечника. Только в одном грамме каловых масс может содержаться около 1011-1012 микроорганизмов с соотношением анаэробов и аэробов приблизительно 1000:1.

Важно понимать, что гнойно-воспалительные раневые осложнения могут быть вызваны разнообразными микроорганизмами, преимущественно условно патогенными. Более того, в подавляющем большинстве случаев в роли этиологического фактора раневых инфекций выступают полимикробные аэробно-анаэробные ассоциации. Частота выделения ассоциаций, в состав которых входят три и более возбудителя, достигает 20-48%. Поэтому среди критериев выбора антибактериального препарата для профилактики и терапии гнойно-воспалительных раневых осложнений на первое место выходит бактерицидная активность в отношении широкого спектра потенциальных возбудителей. Следует также избегать применения антибиотиков, к которым согласно данным эпидемиологических исследований отмечается высокий уровень приобретенной резистентности возбудителей.

Кроме того, важным фактором выбора являются фармакокинетические характеристики препарата, в первую очередь хорошее проникновение в ткани в зоне операционного поля и длительный период полувыведения, достаточный для поддержания бактерицидной концентрации

во время хирургического вмешательства и в первые часы после него. Нельзя забывать и о том, что препарат должен иметь минимальное количество побочных эффектов и хорошую переносимость.

Таким образом, основными критериями выбора антибиотика для периоперационной профилактики являются:

- эффективность в отношении вероятных возбудителей раневой инфекции;
- период полувыведения, достаточный для поддержания бактерицидной концентрации в зоне операционного поля во время хирургического вмешательства и в течение первых часов ло него:
- отсутствие нежелательных взаимодействий с лекарственными средствами, которые применяются во время операции;
- хорошее проникновение в ткани в зоне
- минимальные побочные эффекты;
- хорошая переносимость;
- возможность внутривенного введения.

Важно также учитывать ряд ограничений, влияющих на выбор препарата:

- нежелательно использовать антибиотики широкого спектра действия, так как они составляют резерв антибиотикотерапии;
- нельзя использовать бактериостатические препараты;
- нежелательно использование препаратов с коротким периодом полувыведения изза необходимости повторных введений:
- следует избегать использования антибиотиков, к которым отмечается высокий уровень резистентности возбудителей или быстро развивается резистентность.

В настоящее время при колопроктологических вмешательствах с учетом важной роли как аэробной, так и анаэробной микрофлоры в этиологии раневых инфекций наиболее распространенной схемой антибактериальной профилактики и терапии является комбинация препарата имидазольного ряда (антианаэробное средство) и цефалоспорина ІІ поколения (антибиотик широкого спектра действия).

До недавнего времени одним из наиболее часто назначаемых антианаэробных препаратов имидазольного ряда был метронидазол. Однако в связи с существенными недостатками данного препарата, в последнее время его применение становится все более ограниченным. Полувековое использование метронидазола в различных сферах медицины, в том числе для эрадикациии инфекции Helicobacter pyloгі, привело к появлению резистентных штаммов микроорганизмов, что повышает риск неудачного лечения. Кроме того, многие пациенты плохо переносят метронидазол, поскольку для него характерны такие побочные эффекты, как тошнота и рвота. Еще одним недостатком метронидазола является необходимость частого применения (2-3 раза в сутки), которая обременительна для пациента, снижает его приверженность лечению и повышает финансовые затраты. Не стоит также забывать о тетурамоподобном эффекте, который может развиваться при одновременном приеме этанолсодержащих препаратов или алкоголя и метронидазола.

Альтернативой метронидазолу являются новые представители класса имидазолов, в частности орнидазол (Орнигил, «Юрия-Фарм»). Этот антибиотик оказывает выраженное бактерицидное действие по отношению к широкому спектру анаэробных возбудителей и не имеет перекрестной резистентности с метронидазолом.

По данным П.Д. Фомина (2012), внутривенное введение однократной дозы орнидазола, равной 1000 мг, за 30 мин до начала операции оказывается достаточным для достижения и поддержания уровней антибактериальной концентрации препарата в сыворотке и тканях в течение проведения оперативного вмешательства. Такой эффект скорее всего достигается за счет длительного периода полувыведения и высоких показателей проникновения препарата в жидкость и ткани организма, что может послужить объяснением отсутствия послеоперационных инфекций у пациентов, получавших орнидазол. По мнению автора исследования, благодаря улучшенной фармакокинетике, низкому уровню резистентности, лучшей переносимости орнидазол является разумной альтернативой метронилазолу в профилактике послеоперационных ослож-

Фармакокинетика орнидазола полностью соответствует критериям выбора антибиотика для профилактики послеоперационных осложнений. После введения препарат легко проникает через гистогематические барьеры и достигает бактерицидных концентраций в тканях и биологической жидкости организма. За счет длительного периода полувыведения (13 часов) однократное введение 1000 мг орнидазола позволяет поддерживать бактерицидную концентрацию в течение суток. Следовательно, для обеспечения продолжительного бактерицидного эффекта в периоперационный период достаточно однократного введения препарата перед проведением оперативного вмешательства.

Важно также отметить, что орнидазол хорошо переносится пациентами. Комфортный выход пациента из операционного стресса и снижение нагрузки на медицинский персонал при использовании орнидазола достигаются в том числе за счет отсутствия характерного для метронидазола тетурамоподобного эффекта.

Одной из последних работ в области профилактики послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших операции на толстой кишке, стало исследование Я.С. Березницкого и соавт. (2012), которые сравнили эффективность препаратов метронидазол и орнидазол. Результаты исследования показали, что процесс заживления происходил несколько быстрее в основной группе, пациентам которой вводили Орнигил. Полная эпителизация раневого дефекта у пациентов основной группы происходила через 12-15 дней после вмешательства, тогда как в контрольной группе заживление продолжалось 2-3 недели. Подтверждением высокой клинической эффективности препарата Орнигил стало улучшение показателей общеклинического и биохимического анализа крови, общеклинического анализа мочи и данных объективного обследования пациентов основной группы по сравнению с больными контрольной группы. Более

эффективное и быстрое заживление послеоперационных гнойных ран у пациентов основной группы позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре на 5-7 дней по сравнению с контрольной группой. Наряду с меньшей нагрузкой на медицинский персонал ввиду однократного введения в сутки это обеспечивает более высокую фармакоэкономическую эффективность препарата Орнигил по сравнению с метронидазолом.

Орнидазол также отличается значительно менее выраженными побочными эффектами по сравнению с метронидазолом и хорошо переносится пациентами. В одном из наиболее поздних исследований была проведена сравнительная оценка побочных эффектов метронидазола и орнидазола. В исследовании приняли участие 123 пациентки с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии обострения. Возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет, средний $-31,1\pm0,41$ года. Воспалительный анамнез колебался от 0 до 22 лет, в среднем $-4,16\pm0,28$ года. В зависимости от вида антибактериальной терапии (внутривенное капельное введение) все больные были разделены на три группы. Пациентки I группы (n=41) получали цефтриаксон по 1,0 г каждые 12 ч в сочетании с метронидазолом по 500 мг каждые 8 ч. Пациенткам II группы (n=39) назначили цефтриаксон по 1,0 г каждые 12 ч в сочетании с орнидазолом (препарат Орнигил производства компании «Юрия-Фарм», Украина) по 500 мг каждые 12 ч. Пациентки III группы (n=43) получали цефтриаксон по 1,0 г каждые 12 ч в сочетании с орнидазолом 1,0 г 1 раз в сутки. Наиболее часто побочные эффекты наблюдали у пациенток І группы (в 92,3% случаев), реже – у пациенток III группы (в 20,9%) и еще реже – у пациенток ІІ группы (в 15,4%). Со стороны системы кроветворения характерные для 5-нитроимидазолов побочные эффекты (транзиторная лейкопения и тромбоцитопения) не наблюдались. Таким образом, применение метронидазола (500 мг каждые 8 ч) вызывает побочные эффекты в 92,3% случаев, орнидазола по 500 мг каждые 12 ч - в 15,4% случаев и орнидазола по 1,0 г 1 раз в сутки – в 20,9% случаев (Kim En Ding, 2014).

Результаты последних исследований в области профилактики периоперационных осложнений позволяют сделать следующие выволь.

- 1. Применение препарата Орнигил внутривенно один раз в сутки в течение 5 дней в послеоперационном периоде у пациентов с острым парапроктитом обеспечивает быстрое уменьшение выраженности воспалительных явлений, ускорение заживления раны и хорошую переносимость терапии.
- 2. Использование препарата Орнигил в сравнении с метронидазолом существенно сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре (на 5-7 дней).
- 3. Назначение Орнигила в сравнении с метронидазолом способно сократить общее время применения антибактериальных препаратов на 2 дня.
- 4. Препарат Орнигил (раствор для внутривенного применения во флаконах по 1000 мг/200 мл производства «Юрия-Фарм») зарекомендовал себя как безопасное, клинически и экономически эффективное лекарственное средство.

Орнигил рекомендуется к применению как антимикробное средство для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений у пациентов, перенесших колоректальные оперативные вмешательства.

Подготовил **Игорь Кравченко**



Клинический случай

М.Б. Щербинина, д.м.н, профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепропетровск

Печеночная энцефалопатия 2-3 стадии и нутритивная недостаточность на фоне алкогольного цирроза печени

Описание клинического случая

Больной **К.**, 55 лет, обратился с жалобами на пожелтение кожного покрова, ощущение тяжести в животе, потерю в весе до 8 кг в течение полугода, выраженную слабость, снижение работоспособности, плохой сон ночью и сонливость днем, периодические спонтанные носовые кровотечения, ощущение «мурашек» в голенях и стопах.

Анамнез. В течение 12 лет злоупотребляет алкоголем. Состояние ухудшилось около двух месяцев назад, когда после очередного алкогольного эксцесса стали нарастать указанные жалобы, после чего прекратил употребление алкоголя. За две недели до обращения за медицинской помощью родственники отмечали у больного эпизод нарастания слабости с потерей ориентации, появлением размашистого дрожания пальцев рук.

Курит до одной пачки сигарет в день. Наследственность не отягощена.

Осмотр. В пространстве, времени, собственной личности ориентирован, выражена сонливость. Кожные покровы и видимые слизистые желтушной окраски. Околоушные железы увеличены. Снижение мышечной массы на уровне верхнего плечевого пояса и конечностей. Имеют место малые знаки цирроза печени (ЦП) — «печеночные ладони», несколько сосудистых звездочек в области правой ключицы. Умеренная гинекомастия. Венозные коллатерали на передней поверхности грудной клетки и верхней части живота. Пастозность на стопах и голеностопных суставах.

Масса тела 71 кг, рост 178 см, индекс массы тела (ИМТ) 22,4 кг/м 2 (норма).

В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах; хрипов нет. Частота дыхания 19/мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет, тахикардия, ЧСС 92 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст.

Живот симметричный, увеличен в объеме за счет вздутия и асцита. Пропальпировать печень и селезенку не удается. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Исследования. Лабораторные анализы выявили анемию (гемоглобин 108 г/л, эритроциты $2,8\times10^{12}/\pi$), тромбоцитопению $(136,0\times10^9/\pi)$, увеличение СОЭ до 20 мм/ч; повышение общего билирубина (72,4 ммоль/л), АЛТ и АСТ (89 и 132 ЕД/л соответственно), щелочной фосфатазы (170 EД/л),глутамилтранспептидазы (304,2 ЕД/л), амилазы (255 ЕД/л); снижение уровня общего белка (52 г/л), сывороточного альбумина (24 г/л), холестерина (3,2 ммоль/л), фибриногена (1,8 г/л), протромбинового времени (5 с), протромбинового индекса (67,7%). Лейкоциты и лейкоцитарная формула не изменены. Содержание электролитов не изменено.

Результаты RW, ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов В и С, аутоиммунных заболеваний – отрицательные.

При ЭГДС в нижней трети пищевода визуализируются варикозно расширенные вены 2 ст. с незначительными явлениями

Odwark
Necr. 33M
Pryd. 16 doe
Cerespi 100%
Volume. 55%
Vix 18Hz
JJJ 86481
Vopen. 2
Kap 4
None. 0
Med. 50
Mer. Cp.
Hyser. Highz
Hackun, 20%
Key. Sayshert 0
Pops Jack 10
Pops J

Puc. 1. Real-time эластография печени на момент обращения пациента

васкулопатии; признаки портальной гастропатии с эрозивно-геморрагическими проявлениями и дуоденопатии с эрозивной бульбопатией. Уреазный тест на хеликобактер — отрицательный.

При УЗИ органов брюшной полости (после подготовки) отмечены гепатоспленомегалия, диаметр v. porta 18 мм, диаметр v. lienalis 10 мм, асцит, признаки хронического панкреатита в стадии обострения. Почки без особенностей.

Real-time эластография печени (RTE, puc. 1): диапазон колебаний индекса elastic strain ratio (ESR) 3,48-4,51, ESRmean 4,47, что соответствует степени фиброза F3-F4 по шкале Metavir.

Аммиак крови — 132 мкмоль/л (норма 11-32 мкмоль/л); α -фетопротеин — 3,42 нг/мл (норма до 7,0 нг/мл).

Тест связи чисел — время выполнения 115 с, что соответствует печеночной энцефалопатии 2 степени (рис. 2A).

Тест восприятия частоты мерцания — 33 Гц, что соответствует печеночной энцефалопатии 2 степени (рис. 3).

Диагноз. По клинической картине и лабораторно-инструментальным данным у пациента определяются синдромы: печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, портальной гипертензии, отечно-асцитический, печеночной энцефалопатии, астеновегетативный. Результаты RTE печени подтверждают изменения паренхимы органа, соответствующие циррозу. Таким образом, у больного установлен следующий диагноз.

ЦП алкогольной этиологии, умеренноактивный, декомпенсированный, класс С по Child-Pugh. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия (варикозно расширенные вены пищевода 2 ст., асцит). Печеночная энцефалопатия 3 ст.

Хроническая алкогольная интоксикация. Астеновегетативный синдром. Хронический панкреатит в стадии обострения; хронический гастродуоденит с эрозивногеморрагическим компонентом, хеликобактернегативный, фаза обострения.

Дистальная полинейропатия.

Обсуждение диагностических подходов и стратегии лечения Каковы особенности алкогольного

поражения печени?

У больного имеет место ЦП как результат прогрессирования алкогольной болезни печени (АБП), возникающей при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя. Выделяют три основных формы АБП — стеатогепатоз, алкогольный гепатит и ЦП.

Прослежена прямая зависимость характера поражения печени от дозы ежедневно употребляемого алкоголя. Следует отметить, что тип напитка значения не имеет, важным является количество принятого спирта (табл. 1). Наиболее неблагоприятным считается такой тип употребления

этанола, как «кутежный» (too much, too fast), т.е. 5 и более доз для мужчин в течение 2 часов. Попытка рассчитать среднюю ежедневную дозу алкоголя, принимаемого нашим пациентом, показала более 100 г в пересчете на чистый спирт в сутки. Поскольку результаты поиска других этиологических факторов отрицательные, можно с уверенностью считать алкоголь виновником формирования ЦП в данном случае.

расчетными показателями относительной жесткости ткани — индекс elastic strain ratio (ESR), которые выполняются во множестве точек. По результатам исследования высчитывается наиболее важный для врача клинициста показатель среднего значения — ESRmean, который имеет четкую корреляцию с морфологическими стадиями фиброза по шкале Metavir. RTE легко воспроизводима и не зависит от ограничений

Таблица 1. Оценка гепатотоксичности количества ежедневного потребления этанола взрослым мужским населением Уровень потребления Ежедневные дозы этанола, г Характер поражения печени относительно безопасный менее 30 30-60 рискованный 60-80 опасный стеатогепатит 80-160 очень опасный цирроз у 6-8% цирроз у 9-15% циррогенный 160 и более

Обязательным условием лечения алкогольного ЦП является отказ от алкоголя. ЦП характеризуется диффузным фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. После прекращения принятия алкоголя происходит ремоделирование тканей цирротической печени и значительное улучшение прогноза продолжительности жизни. Так, у лиц, которые прекратили употребление алкоголя, и у которых не было кровотечения из варикозно расширенных вен, желтухи или асцита, ЦП не влияет на показатели такого прогноза

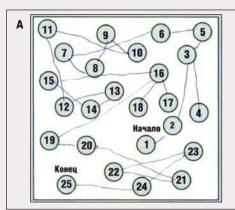
Что такое RTE и для чего используется при хронических заболеваниях печени?

Обращают на себя внимание результаты статической (компрессионной) эластографии, или RTE, печени, относительно нового для Украины, актуального метода, позволяющего неинвазивно определять степень фиброза печени, а также дифференцировать очаговые образования ее ткани. RTE является разновидностью ультразвукового метода с направленностью изучения эластичности ткани. Принцип RTE для печени обосновывается с позиции физической «модели пружины». Печень, как и другие внутренние органы, подвергается ритмичным компрессионным воздействиям вследствие сократительной работы сердца и перелаточной пульсовой волны в крупных артериальных сосудах. При этом мягкие части ткани печени деформируются в большей степени, плотные - в меньшей. Отраженные эхо-сигналы улавливаются датчиком и используются компьютером для вычисления перемещения участков ткани органа, после чего на экран выводится изображение распределения его деформации в режиме цветового картирования. Плотностные качества ткани печени оцениваются одновременно двумя параметрами: цветовой кодировкой, оцениваемой по шкале Tsukuba Elasticity Score pattern и количественными по состоянию пациентов, таких как ожирение, асцит, гипербилирубинемия, холестаз. На показатель ESRmean врач ориентируется, проводя лечение больного с хроническим заболеванием печени. Это неинвазивное исследование, проводимое повторно на протяжении ряда лет, полезно в оценке темпа развития фиброза печени при хроническом гепатите, а также скрининге гепатоцеллюлярной карциномы, которая, как известно, у европейского населения развивается до 80% случаев на фоне ЦП.

Как оценить нутритивный статус пациента?

Кроме поражения печени, в клинической картине АБП значительную роль играют системные, полиорганные последствия хронической алкогольной интоксикации. Причем органные последствия, такие как хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, хронический атрофический гастрит приводят к мальабсорбции. Алкогольный энтерит, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке могут быть причиной эндотоксемии. При АБП могут быть жалобы, входящие в «синдром выходного дня», когда в понедельник (после употребления алкоголя в пятницу и субботу) имеет место астенический синдром и синдромы желудочной и кишечной

Как общий фактор можно рассматривать и нарушение пищевого поведения. Известно, что у трети больных АБП отмечают избыточную массу тела, которую обусловливают добавочные алкогольные калории (1,0 г этанола — 7 ккал), стимулирование кислотопродукции алкоголем, приводящим к повышению аппетита, острые закуски, неконтролируемое потребление пищи с избытком животных жиров. При «голодном» пьянстве возникает дефицит белков, ненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов, витаминов, что имеет место в данном клиническом случае.



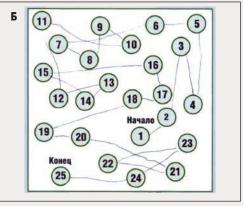


Рис. 2. Пациент с ПЭ 2-3 ст., результат теста связи чисел до лечения (A), после 2 нед лечения LOLA (Б)

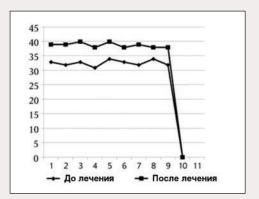


Рис. 3. Пациент с ПЭ 2-3 ст., результат теста восприятия частоты мерцания (до лечения 33 Гц, после 2 нед лечения LOLA 39 Гц)

Оценка нутритивного статуса пациента проводится с помощью антропометрических и лабораторных методов исследования. Из антропометрических показателей в клинической практике наиболее часто определяют ИМТ, висцеральное ожирение — окружность талии, окружность плеча на уровне средней трети, толщину кожной складки над трицепсом на уровне середины плеча и окружность мышц плеча. ИМТ рассчитывается по формуле:

 $ИМT = \text{вес } (K\Gamma)/(\text{poct } (M))^2.$

Белковый статус организма оценивается по состоянию соматического и висцерального пулов белка. Оценка соматического пула белков может проводиться путем определения значения окружности мышц плеча, которое рассчитывается по формиле:

ОМП (см) = ОП (см) $-0.314 \times KЖСТ$ (мм), где

КЖСТ — кожно-жировая складка над трицепсом, ОМП — окружность мышц плеча, ОП — окружность плеча.

Показатели окружности мышц плеча менее 23 см у мужчин и менее 21 см у женщин свидетельствуют о недостаточности соматического белка в организме.

Оценка висцерального пула белков проводится путем определения уровня сывороточного альбумина и трансферрина, абсолютного числа лимфоцитов, которое характеризует состояние иммунной системы пациента.

Содержание жира в организме отражает энергетическую адекватность питания. В организме взрослого человека нормальным считается содержание жира от 9 до 25% (в среднем 17%). При более высоких или более низких показателях наблюдается снижение физической работоспособности. Уменьшение содержания жира менее 7,5% вызывает развитие дистрофических изменений внутренних органов, при содержании жира около 3% в организме происходят необратимые изменения. О запасах жира в организме судят по окружности талии и кожно-жировой складке над трицепсом. На энергетическую недостаточность указывает кожно-жировая складка над трицепсом менее 9,5 мм у мужчин и менее 13 мм у женщин; норма окружности талии для мужчин — до 102 см, для женщин — до 88 см.

Таким образом, нутритивную недостаточность определяют по сумме баллов, полученных в соответствии с таблицей 2.

У нашего пациента имеют место следующие показатели: снижение окружности плеча (23 см), кожно-жировой складки над трицепсом (8,1 мм), окружности мышц плеча (18,0 см), общего белка (52 г/л), альбумина (24 г/л), трансферрина (1,4 г/л), что суммарно, согласно таблице 2, составляет 11 баллов и соответствует средней степени нутритивной недостаточности.

Какие факторы необходимо учесть в организации питания пациента?

При организации питания пациента необходимо учитывать присутствующую белково-калорийную недостаточность, а также дефицит витаминов и минералов как в плане коррекции нутритивного статуса,

так и лечения анемии и дистальной полинейропатии. Кроме того, у больного имеет место ПЭ 3 ст., при которой рекомендовано ограничение пищевого белка до 20-40 г/сут. В то же время ПЭ требует избегать длительных периодов ограничения потребления пищевых белков, так как это приводит к катаболизму эндогенных белков и повышению в крови азотсодержащих соединений. Необходимо отметить, что предпочтение отдают белкам растительного происхождения и лактоальбуминам, поскольку они обладают лучшей переносимостью.

Пациенту следует сохранить энергетическую ценность пищи до 2000 Ккал/сут за счет жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Высокое содержание углеводов объясняется их способностью снижать концентрации аммиака и триптофана в плазме крови. Напомним, что больным, страдающим алкоголизмом, следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащенных железом.

Каким образом проводить лечение отечно-асцитического синдрома?

Отечно-асцитический синдром является частым осложнением ЦП. Асцит отмечается в течение 10 лет после установления диагноза у 50% пациентов, а после 15 лет — у 80%. Появление асцита свидетельствует о декомпенсации ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживают 45-82% пациентов, в течение 5 лет — менее 50%.

Международным обществом по изучению асцита (International Ascites Club – IAC) предложено три степени асцита в зависимости от его выраженности:

1 ст. — жидкость в брюшной полости определяется только при УЗИ;

2 ст. — симметричное увеличение живота; 3 ст. — напряженный асцит.

Основная задача терапии при асците — восстановление баланса натрия, необходимо добиться состояния, когда количество вводимого натрия становится меньше выводимого.

Согласно рекомендациям IAC при 1 ст. асцита пациенты не нуждаются в лечении и/или назначении диеты со сниженным содержанием натрия.

При 2 ст. асцита назначается низкосолевая диета. В начале лечения прием натрия ограничивается до 500-1000 мг в сутки, затем суточное потребление натрия, особенно на фоне диуретической терапии, может быть увеличено до 1500-2000 мг. В начале лечения желательно ограничение потребления жидкости (не более 800 мл/сут). Соблюдение диеты и постельного режима у 20% достаточно для уменьшения выраженности асцита. Если через 4-5 дней немедикаментозные мероприятия не дают эффекта, назначаются диуретики.

Задержка натрия и воды при асците обусловлена прежде всего высоким уровнем альдостерона в плазме, поэтому препаратом первого выбора является спиронолактон — конкурентный антагонист альдостерона. Начальная доза спиронолактона — 100 мг в день, затем при необходимости

доза увеличивается каждые 4 дня до 400 мг. Препарат назначается однократно утром. Если у пациента при приеме спиронолактона развиваются побочные эффекты (например, болезненная гинекомастия), могут быть назначены другие калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен).

Фуросемид — мощный петлевой диуретик, может быть добавлен к спиронолактону в любое время. Часто лечение пациентов с асцитом начинается с одновременного приема спиронолактона и фуросемида, что обеспечивает более предсказуемый диурез и лучший контроль баланса калия. Рекомендуемое соотношение — 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Максимальная суточная доза препаратов — 400 мг спиронолактона и 160 мг фуросемида. Фуросемид можно назначать периодически, например, через день или один раз в три дня.

При приеме диуретиков могут развиваться следующие осложнения:

- портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов:
- почечная недостаточность, особенно у пациентов без периферических отеков: повышение уровня сывороточного креатинина на 100% со значением выше 177 ммоль/л у лиц, ответивших на лечение диуретика-
- гипонатриемия снижение сывороточной концентрации натрия более чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л;
- гипокалиемия снижение сывороточной концентрации калия ниже 3,5 ммоль/л;
- гиперкалиемия повышение сывороточной концентрации калия выше 5,5 ммоль/л.

При проведении диуретической терапии контролируют следующие параметры:

- массу тела, диурез, при возможности экскрецию натрия;
- уровень натрия, калия, креатинина в сыворотке крови;
- нервно-психический статус.

У 90% пациентов с асцитом с помощью диеты, спиронолактона и фуросемида удается добиться стабильного эффекта. Наибольшее снижение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0,5 кг/сут, для пациентов с асцитом и периферическими отеками -1 кг/сут. В случаях отсутствия эффекта от максимальных доз диуретиков или при развитии выраженных осложнений диуретической терапии асцит называют рефрактерным. Отсутствием ответа на лечение считают снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня. Наиболее широко распространенным способом лечения рефрактерного асцита является еженедельный парацентез в сочетании с внутривенным введением альбумина или коллоидных раство-

Каковы риски ухудшения состояния пациента за счет прогрессирования печеночной энцефалопатии?

ПЭ рассматривается как состояние с широким спектром нервно-психических нарушений, развивающихся на фоне заболевания печени. ПЭ различной степени выраженности отмечается у 50-80% больных с ЦП. Фульминантно нарастающие явления ПЭ с развитием комы часто приводят к летальному исходу. Прогрессирование ПЭ при ЦП в 70-80% случаев вызваны действием провоцирующих факторов.

При ведении пациента наличие $\Pi \ni$ вызывало беспокойство, поскольку за 2 нед до обращения больного за медицинской помощью родственники отмечали эпизод нарастания слабости с потерей ориентации, появлением размашистого тремора пальцев рук, что соответствует $\Pi \ni 3$ ст. Развитие $\Pi \ni 1$ протекало на фоне анемии, которая, возможно, и явилась провоцирующим фактором. Назначение диуретиков могло усилить ее проявления.

При беседе с пациентом выявлялись снижение памяти и внимания, быстрая смена настроения, инверсия сон/бодрствование. При относительном улучшении состояния пациента было проведено

психометрическое тестирование, которое подтвердило наличие ПЭ 2-3 ст.: тест связывания чисел — время выполнения 115 с, регистрация восприятия частоты мерцания с помощью анализатора Нераtопогт от 31 до 33 Гц*, кроме того, была выявлена гипераммониемия (132 мкмоль/л).

В процессе обследования больного были исключены цереброваскулярный генез энцефалопатии, психические заболевания, развитие на фоне приема психотропных средств. Со слов жены, напуганный своим состоянием, пациент прекратил употребление алкоголя в течение последних двух месяцев. Однако учитывая продолжительный алкогольный анамнез, необходимо признать смешанный характер поражения головного мозга (алкогольный и печеночный).

Каковы основные подходы к лечению ПЭ?

Лечение ПЭ включает последовательно следующие этапы:

- выявление и устранение, когда это возможно, этиологических и провоцирующих факторов;
 - диетические мероприятия (см. выше);
 - медикаментозная терапия.

Одной из первых стандартных процедур является санация кишечника. Это приобретает особое значение в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой.

Из направленной медикаментозной терапии, прежде всего, используют очищение толстого кишечника с помощью лактулозы. Лактулоза не всасывается в ЖКТ, в толстой кишке подвергается бактериальной ферментации с образованием органических кислот. Действует как осмотическое слабительное, снижает рН в толстой кишке; нормализует микрофлору кишечника (увеличивает рост лактобактерий и подавляет рост аминопродуцирующих бактерий), уменьшает абсорбцию аммиака и увеличивает его поступление из крови в просвет толстой кишки.

Дозу лактулозы подбирают индивидуально, добиваясь мягкого стула 2-3 раза в день. Для большинства пациентов требуется 30-60 мл сиропа в день, в некоторых случаях возможно увеличение дозы до 120 мл. У тяжелых больных препарат вводят в клизмах дважды в день из расчета 300 мл лактулозы на 700 мл воды.

Лактулоза хорошо переносится. В первые дни приема иногда отмечается метеоризм. При передозировке возможна диарея, колики.

Параллельно или как альтернативную терапию назначают антибиотики, подавляющие бактерии, продуцирующие в кишечнике аммиак и другие токсины. В настоящее время предпочтение отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами, таким как ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и рифаксимин (2 таблетки по 200 мг х 3 раза в сутки), назначаемым в средних терапевтических дозах на протяжении 5-7 дней.

В настоящее время перспективными рассматривают препараты, повышающие обезвреживание аммиака в тканях, в частности L-орнитина L-аспартат, подробная информация о котором приведена ниже.

Из других направлений медикаментозного лечения ПЭ можно отметить лекарственные препараты, влияющие на нейротрансмиссию. У отдельных пациентов терапевтическое значение может иметь введение флумазенила и бромокриптина.

Для коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая дозировка 0,3 г/кг/сут.

*Подробнее о патогенезе, классификации и диагностических тестах при ПЭ можно прочитать в тематическом номере «Гастроэнтерология» 2/2014 на стр. 40-41.

Продолжение на стр. 32.

Таблица 2. Оценка нутритивной недостаточности						
Показатели, ед. измерения	Норма, 3 балла	Легкая степень, 2 балла	Средняя степень, 1 балл	Тяжелая степень, 0 баллов		
ИМТ, кг/м³	25-19	19-17	17-15	≤15		
Окружность плеча, см: мужчины, женщины	29-26 28-25	26-23 25-22,5	23-20 22,5-19,5	≤20 ≤19,5		
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм: мужчины, женщины	10,5-9,5 14,5-13	9,5-8,4 13-11,6	8,4-7,4 11,6-10,1	<i>≤</i> 7,4 ≤10,1		
Окружность мышц плеча, см: мужчины, женщины	25,7-23 23,5-21	23-20,5 21-18,8	20,5-18 18,8-16,5	≤18 ≤16,5		
Общий белок, г/л	≥65	65-55	55-45	≤45		
Альбумин, г/л	≥35	35-30	30-25	≤25		
Трансферрин, г/л	≥2	2,0-1,8	1,8-1,6	≤1,6		
Абсолютное число лимфоцитов, мм ³	≥1,8	1,8-1,5	1,5-0,9	≤0,9		
Сумма баллов	27	27-18	18-9	≤9		

Клинический случай

М.Б. Щербинина, д.м.н, профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепропетровск

Печеночная энцефалопатия 2-3 стадии и нутритивная недостаточность на фоне алкогольного цирроза печени

Продолжение. Начало на стр. 30.

Эффективность терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики. Если у пациентов с эпизодической ПЭ на фоне лечения провоцирующий фактор не найден, следует предположить наличие больших спонтанных портосистемных шунтов.

Каковы основные точки реализации позитивного действия L-орнитин L-аспартата при ПЭ?

Принимая во внимание патогенез развития ПЭ, для ее лечения обосновано применение LOLA (стабильная соль двух аминокислот – орнитина и аспартата). Известно, что в здоровом организме обезвреживание аммиака происходит посредством двух механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамина в печени, мышцах, астроцитах головного мозга. В митохондриях перипортальных гепатоцитов функционирует орнитиновый цикл (ОЦ), в котором аммиак связывается с аминокислотами с образованием нетоксичной мочевины, способной эффективно экскретироваться почками. Около 80% мочевины выделяется с мочой, а примерно 20% мочевины поступает по системной циркуляции в ЖКТ, где вновь разлагается уреазоположительными бактериями до аммиака. Детоксикация аммиака в мышечной ткани происходит в процессе синтеза глутамина при участии глутаминсинтетазы. С меньшей интенсивностью эта же реакция протекает в астроцитах головного мозга и перивенозных гепатоцитах печени. Глутамин нетоксичен и выделяется с мочой.

Эффект лечения ПЭ LOLA достигается в результате обезвреживания аммиака несколькими механизмами:

- орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины;
- орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы — основного фермента синтеза мочевины — в перипортальных гепатоцитах;
- аспартат стимулирует глутаминсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге.

Кроме того, орнитин способен проникать через гематоэнцефалический барьер, увеличивая мозговую утилизацию аммиака.

Каковы способы и дозы применения LOLA при ПЭ?

LOLA может применяться как внутривенно, так и перорально. При внутривенном введении доза составляет 20-40 г/сут. 1 ампула LOLA содержит 5 г активного вещества, в 500 мл физиологического раствора разводится не более 6 ампул, скорость вливания 4-8 кап/мин. Для перорального применения используется пакетики с гранулятом. 1 пакетик содержит 3 г активного вещества. Гранулят растворяют в большом количестве жидкости (стакан воды или сока) и принимают во время или после приема пищи. Средняя дозировка составляет 9-18 г/сут (1-2 пакетика до 3 раз в день).

Каковы эффективность и безопасность применения LOLA при ПЭ?

LOLA продемонстрировал свою эффективность в лечении различных стадий ПЭ в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. В один из последних систематических обзоров и метавнализов, посвященных вопросу эффективности LOLA, включено 8 публикаций (Ваі М. et al., 2013). Общее количество пациентов с ЦП и ПЭ, представленных в основных базах данных, — 646. LOLA показал себя эффективным средством лечения ПЭ независимо от ее стадии. Было доказано, что препарат эффективно уменьшает уровень аммиака в крови, крайне редко вызывает побочные реакции.

Сегодня LOLA входит в клинические руководства для пациентов с ЦП и ПЭ Корейского общества по изучению печени с указанием уровня доказательности В2 (Suk K.T. et al., 2012).

Таким образом, LOLA — безопасный, хорошо переносимый препарат с благоприятным терапевтическим действием у пациентов с ЦП и хронической ПЭ. Из противопоказаний указаны гиперчувствительность к препарату и тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина выше 3 мг/100 мл).

Назначения и результаты лечения

Для коррекции нутритивной недостаточности в первые 4 дня пациент получал суточную максимально переносимую дозу белков (18 г/сут) с постепенным переходом в течение 2 нед на целевой уровень потребления 1,0-1,5 г/кг идеального веса/сут белка ежедневно. Витаминную недостаточность ликвидировали введением внутримышечно комплекса витаминов группы В (1 раз в сутки, 10 дней) с переходом на пероральную форму мультивитаминов и минералов (1 раз в сутки, 1 мес) с дополнительным включением фолиевой кислоты (1 мг в сутки внутрь, 1 мес).

Разрешение отечно-асцитического синдрома было достигнуто в течение первых 2 нед лечения с использованием полупостельного режима, низкосолевой диеты, ограничений питьевого режима и медикаментозной терапии в виде троекратного введения раствора альбумина 20% 100 мл 1 раз в 2 дня, сочетания спиронолактона 100 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут в течение 10 дней с переходом на поддерживающую терапию — спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут 1 раз в три дня. Контроль массы тела пациента каждые 4 дня терапии показывал уменьшение веса на 4-4,5 кг (рис. 4).

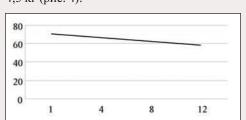


Рис. 4. Динамика массы тела пациента на фоне мочегонной терапии

Учитывая тяжесть состояния нашего пациента и наличие ПЭ 3 ст., ему был назначен LOLA первые 7 дней внутривенно 20 г/сут (4 ампулы) на 500 мл физиологического раствора с переходом на прием внутрь по 3 г (гранулята) 3 раза в день в течение месяца.

Назначение неселективного β -блокатора пропранолола в дозе 30 мг/сут позволило снизить исходные показатели АД до 100/80 мм рт. ст., ЧСС до 68 уд/мин. Полагают, что при достижении целевых дозировок β -блокаторов (снижение исходной ЧСС на 25%) градиент портального давления снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Также был назначен пантопразол 40 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед, что обеспечило купирование симптомов обострения хронического панкреатита и гастродуоденальной патологии.

Оценка состояния пациента на фоне проводимой терапии через 2 нед

На фоне лечения через 2 нед была отмечена позитивная динамика состояния пациента и лабораторных данных. Отмечено увеличение гемоглобина (112 г/л), эритроцитов (3.6×10^{12} /л), тромбоцитов (148.0×10^9 /л), уровня общего белка (68 г/л) и сывороточного альбумина (34 г/л), протромбинового индекса (72.6%); снижение

АЛТ и АСТ (52 и 94 ЕД/л соответственно), щелочной фосфатазы (136 ЕД/л), глутамилтранспептидазы (180 ЕД/л), амилазы (167 ЕД/л), снижение уровня аммиака (91,1 мкмоль/л).

Необходимо отметить улучшение показателей психометрических тестов (рис. 2Б, 3).

Оценка состояния пациента в течение 6 мес наблюдения

В дальнейшем пациент получал спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут 1 раз в неделю с еженедельным контролем окружности живота и массы тела, пропранолол в дозе 20 мг/сут, LOLA внутрь по 3 г (гранулята) 3 раза в день в течение 6 мес. Через 3 мес после окончания первого этапа лечения еще раз прошел курс комплексной терапии мультивитаминами и микроэлементами (30 дней).

Контроль состояния в динамике на этапе 6 мес от последнего ухудшения состояния показал стабильное самочувствие, восстановление лабораторных показателей, за исключением количества тромбоцитов, отсутствие эпизодов рецидива ПЭ. Что касается последнего, эффективное предотвращение рецидива ПЭ при длительном применении LOLA (6-месячный курс по 9 г в сутки перорально) было показано Stauch S. et al. еще в 1998 г.

Уровень аммиака в крови составил 56,3 мкмоль/л.

По психометрическим тестам получены следующие результаты.

Тест связи чисел — время выполнения 63 с: ПЭ 2 ст.

Тест восприятия частоты мерцания – $38 \, \mathrm{Fu} \colon \Pi \ni 2 \, \mathrm{ct}.$

Необходимо отметить улучшение нутритивного статуса пациента. Через 6 мес после первого наблюдения у нашего пациента отмечались следующие показатели: окружность плеча 24 см, кожно-жировая складка над трицепсом 9 мм, окружность мышц плеча 22 мм, общего белка 65 г/л, альбумина 35 г/л, трансферрина 2,0 г/л, что суммарно, согласно таблице 2, составляет 21 балл и соответствует легкой степени нутритивной недостаточности.

Известно, что у всех больных с ЦП каждые 6 мес необходимо проводить скрининг на гепатоцеллюлярную карциному с помощью определения концентрации в крови α-фетопротеина и ультразвуковых методик, в частности УЗИ или RTE. Кроме того, контроль эффективности проводимого лечения по показателю ESRmean RTE позволяет дифференцировать очаговые образования печени: гемангиомы, метастазы, участки фиброза и очаги воспаления. Эти данные являются важными при планировании тактики ведения пациента.

Анамнез на α -фетопротеин — 1,08 нг/мл (норма до 7,0 нг/мл).

RTE: диапазон колебаний индекса ESR 3,42-4,46, ESRmean 4,11, что соответствует степени фиброза F3-F4 по шкале Метаvir (рис. 5).

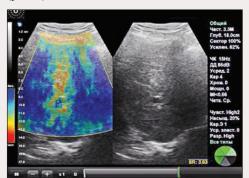


Рис. 5. Real-time эластография печени пациента через 6 мес

Таким образом, RTE указывают на стабилизацию процессов в печени на фоне длительного применения LOLA — не произошло дальнейшее смещение ESR в сторону превалирования показателей фиброза F4 ст., и даже отмечается некоторое улучшение морфологического состояния ее паренхимы (уменьшение в динамике ESRmean с 4,47 до 4,11). Положительным моментом является также отсутствие появления очаговых изменений, подозрительных на гепатоцеллюлярную карциному.

Обоснование позитивных эффектов LOLA

При длительном применении LOLA получен ряд позитивных эффектов как на уровне клинического улучшения состояния пациента, так и показателей лабораторно-инструментального обследования. Существенным является стабилизация на фоне длительного применения LOLA морфологического состояния паренхимы печени, что значительно улучшает жизненный прогноз пациента. LOLA показал свою способность снижать концентрацию аммиака и билирубина в сыворотке крови, уменьшать цитолиз гепатоцитов, устранять явления внутрипеченочного холестаза, улучшать психические функ-

Разрешение нескольких синдромов ЦП, а именно, печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, отечно-асцитического, а также восстановление нутритивного статуса пациента связано с восстановлением белковосинтетической функции печени. Влияние на эту функцию LOLA могут обеспечивать несколько механизмов. Наиболее значимый из них - активация биосинтеза пиримидиннуклеотидов и нуклеиновых кислот. Известно, что введение LOLA увеличивает пул аспартата в организме. Часть введенного аспартата вовлекается в орнитиновый цикл. Другая часть способна взаимодействовать с карбамоилфосфатом, что через промежуточные реакции приводит к синтезу оротовой кислоты, которая активно вовлекается в синтез пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот белковых молекул. Это приводит к усилению биосинтеза белка.

Следует отметить, что биосинтез ключевого нуклеотида дезокси-ряда — тимидин-5'-трифосфата происходит с участием фолиевой кислоты, которая является дефицитной при ряде патологических состояний печени. Поэтому для наиболее эффективного проявления анаболического эффекта LOLA целесообразно добавление фолиевой кислоты, которую также получал наш пациент.

Вследствие применения LOLA наблюдается увеличение концентрации пула многих аминокислот, участвующих в биосинтезе белка: аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, пролина, аргинина, аланина и др. Кроме того, при метаболизме орнитина возрастает продукция биогенных полиаминов: спермина и спермидина, регулирующих биосинтез нуклеиновых кислот.

Внедрение дополнительных субстратов из LOLA в орнитиновый цикл приводит к росту биосинтеза макроэргических молекул, которые вырабатываются в сопряженном с LOLA цикле Кребса. Прежде всего, это связано с фумаратом, а также с лимонной кислотой (улачно выбранное вспомогательное вещество-стабилизатор соли двух аминокислот в грануляте LOLA). Лимонная кислота включается в цикл трикарбоновых кислот без дополнительных превращений и служит источником энергии. Сочетание этих факторов усиливает обменные процессы, что приводит к возрастанию энергетического потенциала организма (эргогенный эффект). Это лежит в основе всех позитивных влияний LOLA.

Таким образом, успех LOLA связан с его оригинальным механизмом действия. Кроме влияния на уровень аммиака в крови, препарат обладает рядом свойств, значимых в лечении хронических заболеваний печени.

Список литературы находится в редакции



от применение при алкогольных, вирусных и токсических поражениях печени от применение при алкогольных, вирусных и токсических поражениях печени от применение при алкогольных печение при алкогольн

Проблемы современной внутренней медицины можно охарактеризовать двумя словами – полиморбидность и полипрагмазия. На прием к терапевтам, семейным врачам, гастроэнтерологам все чаще приходят пациенты с сочетанной патологией, алкогольным анамнезом, принимающие одновременно несколько препаратов разных фармакологических групп с трудно прогнозируемыми взаимодействиями. При этом неизбежно страдает печень – дезинтоксикационная «лаборатория» организма. И перед врачом возникает вопрос: какое лечение назначить, чтобы оно было не только эффективным, но и приемлемым для пациента с точки зрения лекарственной и материальной нагрузки? Ответом может стать универсальный гепатопротектор – α-липоевая кислота.

α-Липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) — витаминоподобное вещество с мощным антиоксидантным потенциалом и положительным влиянием на углеводно-жировой обмен. АЛК является эффективным и безопасным средством фармакотерапии любых заболеваний печени, в патогенезе которых ключевую роль играют окислительный стресс и нарушения углеводно-липидного метаболизма. Кроме того, АЛК противодействует различным гепатотоксичным веществам и нейтрализует провоспалительные факторы (Goraca A. et al., 2011).

Алкогольная болезнь печени

Известно, что систематическое злоупотребление алкоголем в дозах свыше 60 г/сут чистого этилового спирта инициирует жировую дистрофию и фиброз печени. АБП последовательно проходит стадии стеатоза, хронического алкогольного гепатита и алкогольного цирроза печени с жизнеугрожающими осложнениями. Алкогольные эксцессы с однократным употреблением большого количества спиртных напитков (так называемый «кутежный» тип пьянства) приводят к тяжелым обострениям гепатита, которые зачастую требуют проведения неотложных лечебных мероприятий.

α-Липоевая кислота за счет наличия в ее структуре активных тиоловых групп способна обезвреживать токсичные метаболиты этанола, в частности ацетальдегид, который обусловливает большинство поражений органовмишеней при алкоголизме (Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., 2001). Кроме того, АЛК ускоряет утилизацию токсичного аммиака в нетоксичную мочевину, что особенно важно для больных алкогольным циррозом печени и печеночной энцефалопатией (Liang J.F., Akaike T., 2000). Инъекционные формы АЛК применяются в интенсивной терапии при отравлениях алкоголем и его суррогатами - метанолом, пропанолом, амиловыми пропиловыми и бутиловыми спиртами сивушных масел.

Дополнительным обоснованием применения АЛК при АБП является возможность воздействия на сопутствующие поражения нервной системы — алкогольную полинейропатию и энцефалопатию. В контролируемых клинических исследованиях доказано уменьшение симптоматики нейропатий, в том числе болевого синдрома, на фоне внутривенных инфузий и перорального приема АЛК.

Другие интоксикации

АЛК применяется в комплексной интенсивной терапии у пациентов с отравлениями гепатотропными ядами и токсинами грибов. Благодаря наличию двух тиоловых групп в молекуле АЛК сама служит эффективной ловушкой свободных радикалов, а также активирует собственные антиоксидантные системы организма: восстанавливает витамины С и Е, повышает уровень внутриклеточного глутатиона и кофермента Q10. Восстановленная форма АЛК — дигидролипоевая кислота — оказывает антиоксидантный эффект как на мембранах клеток, так и в водорастворимых средах организма.

В редуцированной форме АЛК связывает ионы тяжелых металлов своими свободными тиогруппами, поэтому оказывает хороший терапевтический эффект при отравлениях ртутью, свинцом и мышьяком, которые являются распространенными поллютантами среды обитания современного человека (Goraca A. et al., 2011). В экспериментальных исследованиях доказано, что АЛК значительно ингибирует всасывание солей мышьяка — арсенитов — в желудочно-кишечном тракте, а также способствует восстановлению физиологически

важных ферментов, ингибированных арсенитами. Кроме того, АЛК в экспериментах эффективно восстанавливала функции печени у животных с отравлением тетрахлоруглеродом (CCl4), который широко применяется в химической промышленности как растворитель, для получения фреонов и как экстрагент в медицине (Bustamante D. et al., 2001).

Лекарственные поражения печени

Лекарственные поражения печени, когда вред от гепатотоксичных побочных эффектов может превышать пользу от терапевтического действия лекарств, представляют собой актуальную проблему современной медицины. Множественные метаболические и морфологические изменения в печени вызывают противотуберкулезные препараты, такие как изониазид и рифампицин. По мнению ряда зарубежных авторов благодаря антиоксидантным свойствам АЛК нейтрализует их гепатотоксичность, улучшая результаты лечения туберкулеза (Park K.G. et al., 2008; Saad E.I. et al., 2010; Min A.K. et al., 2010).

Для химиотерапии рака широко применяется метотрексат — высокотоксичный цитостатик с негативным влиянием на печень. Таbassum Н. с соавторами экспериментальных исследованиях (2010) продемонстрировали, что АЛК уменьшает активность окислительного стресса митохондрий гепатоцитов печени, индуцированного приемом этого препарата.

Парацетамол является популярным жаропонижающим средством, однако самолечение иногда приводит к передозировке и развитию токсического гепатита. Эффективным антидотом в этих случаях является N-ацетилцистеин, но не все пациенты его хорошо переносят. В экспериментах на грызунах АЛК в дозе 20 мг/кг продемонстрировала выраженный терапевтический эффект при токсическом гепатите, что открывает новые возможности лечения передозировки парацетамолом (Elshazly S.M. et al., 2014).

Вирусные гепатиты

При вирусных гепатитах окислительный стресс гепатоцитов является основной причиной развития стеатоза, воспаления, фиброза и цирроза печени. Как мощный антиоксидант и нейтрализатор провоспалительных факторов АЛК положительно влияет на течение хронических вирусных гепатитов, действуя синергично с этиотропной терапией. На сегодняшний день накоплены убедительные данные, подтверждающие эффективность применения АЛК в отношении как цитолитического синдрома, так и синдрома холестаза при вирусных поражениях печени. По данным ряда клинических исследований, применение АЛК способствует нормализации активности трансаминаз и маркеров холестаза (уровня билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы), замедляет прогрессирование фиброза, уменьшает выраженность симптомов лиспепсии и ультразвуковых признаков поражения печени у пациентов с активным течением вирусных гепатитов В и С (Эсауленко Е.В. и соавт. 2005; Шушляпин О.И. и соавт., 2003).

В большинство схем противовирусной терапии хронического гепатита С входят препараты интерферона. Однако их выраженные побочные эффекты ограничивают дозы и сроки лечения. Это отрицательно сказывается на возможности достижения полной эрадикации вируса. Поэтому и пациенты, и врачи заинтересованы в эффективных средствах коррекции побочных эффектов для удержания на терапии. Применение

АЛК на фоне старта противовирусной терапии препаратами интерферона сокращает продолжительность гриппоподобного синдрома, предотвращает развитие гипергликемии и тромбоцитопении, повышая шансы пациента на полное освобождение от инфекции и возвращение к полноценной жизни (Melhem A. et al., 2005).

ЗСПА-ЛИПОН — универсальный гепатопротектор для терапевтической практики

С учетом приведенных данных об эффективности при заболеваниях печени разной этиологии АЛК претендует на роль универсального гепатопротектора для широкого применения, как в условиях специализированных стационаров, так и в первичной медицинской сети. Поскольку АЛК является естественным метаболитом в организме человека, препараты на ее основе характеризуются широким терапевтическим спектром доз и высокой безопасностью, что очень важно в случае сочетанной хронической патологии у пациентов пожилого возраста, которые вынуждены одновременно принимать несколько препаратов разных фармакологических групп.

В Украине за 15 лет практического использования с самой лучшей стороны себя зарекомендовал препарат ЭСПА-ЛИПОН производства немецкой фармацевтической компании «Эспарма». ЭСПА-ЛИПОН позволяет проводить ступенчатую терапию и гибко

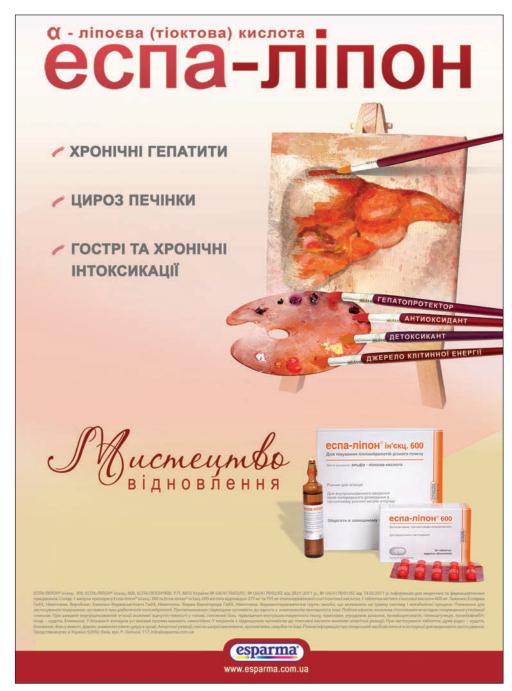
дозировать препарат в зависимости от этиологии, степени тяжести заболевания и места оказания помощи благодаря тому, что производится в форме раствора для внутривенного введения, а также в таблетках АЛК. Быстрое достижение и поддержание терапевтической концентрации АЛК обеспечивают внутривенные инфузии. Благодаря тому что ЭСПА-ЛИПОН выпускается в ампулах с двумя дозировками — 300 и 600 мг. их комбинация позволяет добиться самого широкого спектра доз - 600, 900, 1200 и максимальной — $1800 \,\mathrm{MF/cyt}$. Для поддерживающей терапии вне стационара удобно назначать ЭСПА-ЛИПОН в таблетках, тем более что при необходимости 2-3 таблетки обеспечивают высокую суточную дозу АЛК - 1200-

Доверие врачей к препарату ЭСПА-ЛИПОН не в последнюю очередь заслужено высоким качеством. Производство препарата соответствует европейским стандартам надлежащей производственной практики GMP.

Таким образом, широкая сфера использования АЛК охватывает такие распространенные и социально значимые заболевания, как диабетическая нейропатия, неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, вирусные гепатиты, цирроз, а также промышленные и бытовые отравления, лекарственные поражения печени. Благодаря высокой эффективности и безопасности АЛК стала универсальным инструментом в руках терапевтов и семейных врачей, но терапевтический потенциал этой уникальной молекулы далеко не исчерпан. Пациенты гастроэнтерологов, неврологов, инфекционистов, токсикологов и других специалистов могут получить существенную пользу от более широкого применения АЛК.

Подготовил Дмитрий Молчанов





Диететика в жизни и жизнь в диетологии

Факты о питании – напрямую и откровенно – в диалоге с видным ученым-диетологом, профессором Наталией Вячеславовной Харченко

Садиться за стол, чтобы жить, а не жить, чтобы питаться, необдуманно и хаотично – эта важнейшая и вместе с тем очень простая истина благополучия личности, а в социальном обобщении кардинально звучащая норма для миллионов на самом деле во многом драматично перечеркнута. Причем ее иллюзорность, грозный разрыв между наукой и обыденностью становятся, если вдуматься, опасными антипостулатами биологического и нравственного оптимума человеческой популяции в XXI ст. Что же происходит?

Казалось бы, экономический и индустриальный прогресс в плодотворном синтезе аграрных даров как основного биологоэнергетического депо жизнедеятельности в единстве с техническими инновациями и возможностями, но с обязательными вердиктами современных знаний и предпочтений в переработке пищевых составляющих с полезными свойствами – «золотая нива» эпохи.

Между тем реалии вокруг самыми привычными стереотипами в портрете общества неопровержимо свидетельствуют: подобная нива не укрепилась и не возникла. Наоборот, натиск «болезней цивилизации» в значительной и даже угрожающей степени обусловлен неправильным в своем тактическом и стратегическом построении, а зачастую просто вредным для организма питанием.

Итак, насколько каждому из нас нужна и показана диета (греч. diaita — режим питания), иначе говоря, разумный распорядок в такой постоянной цикличности в жизни и быту как здорового, так и больного человека.

Мы беседуем с членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Наталией Вячеславовной Харченко — одним из просвещенных специалистов в сфере диетологии и, что, быть может, особенно важно, страстным побудителем возвращения всего многовекторного социума к азбуке здорового питания, к новому ее освоению и усвоению. Необходимо добавить, что профессор Н.В. Харченко заведует кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) и является вице-президентом Украинской гастроэнтерологической ассоциации.

Разумеется, тема нашего многоаспектного разговора предстает животрепещущей, хотя в чем-то является вечной. Вместе с тем его смысловые, а значит, и эмоциональные аспекты заключены прежде всего в этическом, а не только научном кредо моего визави. Достаточно сказать, что как раз в основном по инициативе профессора Н.В. Харченко в конце мая в знаменитом Одесском оперном театре, в чем-то символизируя стремление общества к социальной устойчивости и миру, с успехом прошла конференция «День здорового питания», собравшая научную и врачебную аудиторию. Темой мероприятия, синхронно проводящегося более чем в 50 странах мира, было состояние, процессы пищеварения и кишечная микробиота с позиции гастроэнтерологии. И именно Наталия Вячеславовна основала Национальную школу гастроэнтерологов и гепатологов Украины, инициировав проведение традиционного международного конгресса «День здорового питания». В этом году конгресс в нашей стране состоялся уже в шестой раз. Профессор Н.В. Харченко возглавляет деятельность секции по диетологии Украинской гастроэнтерологической ассоциации, является членом Всемирной и Европейской ассоциаций гастроэнтерологов, организатором курсов последипломного образования, проводимых в нашей стране Комитетом по образованию Европейской ассоциации гастроэнтерологов, диетологов и эндоскопистов.

Нельзя не отметить, что до недавнего времени Наталия Вячеславовна как интеллектуальный лидер направления и специалист яркого делового плана являлась главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», настойчиво реализуя линию профессионального единения своих коллег, а это не только гастроэнтерологи, но и семейные врачи, диетологи, терапевты, эндокринологи, педиатры, врачи-гигиенисты. Вот почему разговор наш становится острым и интересным. В его ключе в уяснении позиции Н.В. Харченко в научном и общественном пути выбора уместно, пожалуй, привести такое изречение Д.И. Писарева: «Для того чтобы один человек открыл плодотворную истину, надо, чтобы сто человек испепелили свою жизнь в неудачных поисках и печальных ошибках».

Наталия Вячеславовна, чтобы объемнее увидеть маршрут нашего предстоящего научного путешествия, обратимся к истории возглавляемой Вами кафедры и, разумеется, к Вашим научным истокам.

– В структуре Киевского института усовершенствования врачей союзного диапазона, предшественника НМАПО, кафедра была организована в 1965 г. именно как кафедра диетологии. Ее возглавила профессор М.С. Говорова, эффективно руководившая группой

энтузиастов в актуальной проблематике. На кафедре проходили подготовку врачи по новому профилю из ряда союзных регионов, а не только из Украины.

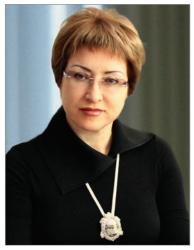
Были опубликованы 67 научных работ, ряд монографий по организации и внедрению рационального питания. В 1971 г. в соответствии с приказом МЗ СССР этот авангардный в научной диетологии комплекс получил новое наименование - кафедра гастроэнтерологии и диетологии. Ее возглавил в 1974 г. профессор П.С. Федышин, в 1990-1997 гг. во главе кафедры была профессор И.И. Дегтярева. Научно-практический профиль кафедры определялся так: лечение и диагностика язвенной болезни, хронических гастритов, панкреатита, диффузных заболеваний печени, дисбактериозов кишечника; лечебное питание при гастроэнтерологической патологии. В 1996 г. кафедра обрела уточненное название кафедра гастроэнтерологии и диетотерапии, а с 2006-го стала кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии.

Руководство кафедрой было доверено мне в 1998 г. Я воспитанница Луганского медицинского института, получила здесь врачебный диплом с отличием в 1976 г. Меня как студентку и врача наиболее интересовала терапия в преломлении лечебных и реабилитационных возможностей и задач врача-интерниста. Именно в таком подходе во врачебной деятельности в 1993 г. я защитила докторскую диссертацию «Современные фармакопрепараты в сочетании с немедикаментозными методами лечения в комплексной терапии больных, страдающих язвенной болезнью». Думается, название диссертации в определенной мере отражает и мою врачебную идеологию.

Сегодняшние основные направления научных и врачебных исследований формулируются следующим образом: разработки методов лечения пациентов с патологией печени и кишечника, в том числе протоколы лечебного питания больных с метаболическим синдромом, нарушением водно-солевого обмена, гипертонической болезнью, патологией почек, на основе критериев доказательной медицины. Так, нами изучены влияние диеты на структурно-функциональное состояние эритроцитов у больных с неалкогольным стеатогепатитом, осложненным гипертонической болезнью, и обоснованы определенные потенциалы редукции в таких случаях. Разработаны и внедрены в практику варианты индивидуального питания у больных с приобретенными дислипидемиями как предшествующим ряду соматических болезней состоянием. Последовательно занимаюсь вопросами профилактического питания как компонента профилактической медицины. Являюсь автором более 350 научных работ, в том числе 4 монографий, 14 пособий, 2 учебников. Подготовила 3 докторов и 14 кандидатов наук.

Рене Декарту принадлежит мысль: изложите четко ? Рене декарту принадлежит массия. суть проблемы, и получите путеводную нить в ее постижении. В Вашем докладе «Вопросы здорового питания. Нерешенные проблемы», прозвучавшем не та ках заседания президиума НАМН Украины, абсолютно оригинально представлена формула здоровья. В Уставе ВОЗ она сформулирована достаточно стереотипно: «Здоровье - это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических недугов», Вы весьма удачно дополнили этот месседж: «Здоровье – динамическое состояние организма, которое характеризуется адекватными реакциями адаптационных систем людей разного возраста к изменениям окружающей и внутренней среды, стойкостью к воздействию патогенных факторов, способностью компенсировать патологический процесс благодаря оптимальным резервам энергетического, пластического и регуляторного обеспечения всех органов и систем». Это, по сути, философский дагеротип здоровья, но в мире он, увы, очевидно не осознается должным образом.

Исходя из максимы Декарта Вы правы — здоровье сегодня можно сберечь лишь его истинным осмыслением.



Н.В. Харченко

В преамбуле к нашей беседе уже было упомянуто о так называемых болезнях цивилизации. Их становится все больше: болезни сердца, сосудов, онкологические, аллергические заболевания, ожирение как следствие метаболического синдрома, сахарный диабет, гепатиты различной природы, неврологические кризы, а с другой стороны — сохраняющаяся и множащаяся инфекционная патология. По данным ВОЗ, эти массивы имеют тенденцию к росту в значительной степени из-за нарушений в питании. Так, Национальный институт здоровья США связывает с данным фактором 51% заболеваний, а к 2020 г. прогнозируется увеличение их доли до 60%. Мы утратили уважение к жизни как к неповторимому чуду. Разве не об этом говорят ухудшение состояния окружающей среды, химизация сельскохозяйственного и промышленного производства, высокая степень урбанизации, сопровождающаяся внедрением современных технологий выращивания, хранения, переработки сырья и продуктов питания, использования большого числа искусственных вкусоароматических и других пищевых дополнений, некачественным питанием, отсутствием и невежественным искажением культуры питания - фактическими реалиями сегодняшнего дня.

При этом фатально нарастают лекарственная экспансия, злоупотребление лекарствами, что, в свою очередь, является одной из причин поражения внутренних органов, в частности печени — нашей ценнейшей внутренней лаборатории. А ведь «лекарствами надо лечить тогда, когда нельзя не лечить», учил великий врач Б.Е. Вотчал. Собственно, это и Гиппократова наука, ее мудрые константы, но фармацевтическая индустрия, ее олигархи прямо заинтересованы в интенсивном производстве и потреблении лекарств, а аптеки стали городским символом. В итоге на здравоохранение выделяется в развитых странах все большая доля валового внутреннего продукта (в США -14%). И это замкнутый круг: экономика лекарственного лоббирования вытесняет принципы безмедикаментозной профилактики заболеваний, в первую очередь с помощью разумного, здорового питания, на второй план. Противостоять этому трудно, однако совершенно необходимо. Так что законам профилактической медицины надо учиться и учиться.

? Человек — это его гены, врожденные обменные нормы, адаптированные к определенному образу жизни. Очевидно, и здесь нас атакуют нутритивные деформации?

— Что же, рост болезней индустриальных эпох связан с этими привнесенными временем катаклизмами. Ведь миллионы лет для человека была привычной нерафинированная, целостная пища, а изменения стиля жизни, концентрируясь так или иначе и на питании, охватили цивилизованный мир лишь на протяжении последних 100-150 лет. Плюсы эволюции налицо, продукты, с большой степенью переработки, часто в виде полуфабрикатов, стали более доступными. Но гигантским бумом потребления, ошибочной мотивацией «я хочу сегодня, я хочу сейчас» мы перешагнули черту невоспроизведения ресурсов земли, а галопирующие имитации качеств и естественного ассортимента пищевых ингредиентов истощают возможность обеспечения людей качественной водой и пищей, отвечающей генной природе человека.

? В прологе нашей беседы мы как бы резюмировали: правильное питание равноценно защищенной жизни. Наверное, стоит, исходя из Вашей работы еще раз подчеркнуть величайшую значимость такой позиции.

— Человечество, возможно интуитивно, осознавало: полноценность питания, его ритм, сочетаясь с адекватной физической нагрузкой, предопределяют гармонию тела и духа. Наука все это совершенно объективно подтверждает: продукты питания обладают не только калорийной ценностью и квотой, но и тонко регулируют множество физиологических функций и биохимических

реакций организма, являясь биосинтетическим материалом и постоянным фондом жизненных эликсиров животного и растительного происхождения, источником энергетических, пластических и обменных реакций как исходной биологической палитры жизнедеятельности. В этом смысле 60 тонн различных продуктов, съедаемых в среднем человеком в течение жизни, если подойти к ним как к первозданной индивидуальной и общественной ценности, подойти и впрямь рационально и разумно, могут надежно обеспечить этот заданный каждому пробег жизни в его возрастных фрагментах без лекарств, вне химических воздействий. Во всяком случае так, в своеобразной биохимической колыбели, жили наши далекие предки, если отбросить эпидемии. Показательно, что пища жителей отдельных регионов, которых пока мало коснулась современная цивилизация, отвечает этим сегодня утраченным пищевым идеалам: она богата ненасыщенными жирными кислотами, естественными минеральными солями, растворимыми пищевыми волокнами, витаминами А, В, С и другими микро- и макроэлементами в адекватных пропорциях. И у аборигенов этих местностей, которые, как пел В. Высоцкий, «съели Кука», в 8-10 раз реже, чем в нашем «благословенном» обществе, встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет. Данные исследований, проводившихся в последние десятилетия применительно к 17 этническим группам в разных уголках земного шара, говорят о том, что подобный рывок назад - на самом деле шаг вперед.

Но шаг назад отлично замаскирован множеством изощренных пищевых технологий. И каковы итоги?

– Рацион жителя цивилизованных стран, а Украина несомненно относится к таковым, содержит излишнее количество жиров, прежде всего насыщенных жирных кислот, поваренной соли, преформированных углеводов. Можно сказать, это наша повседневная пищевая нагрузка, по крайней мере у многих. По данным ряда клиник и кафедр (Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско, Институт терапии им. Л.Т. Малой, НМАПО им. П.Л. Шупика, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии, Институт геронтологии, наши собственные исследования), в Украине отмечается резкое увеличение употребления в пищу рафинированных продуктов (сахара, растительного и сливочного масел, очищенных от оболочки зерен и семян растений, крепких алкогольных напитков и т. д.). Рафинируя продукты питания, убирая так называемые балластные вещества, общество на протяжении ряда десятилетий агрессивно проводило модификацию пищи, обогащая ее легко усвояемыми углеводами и при этом лишая многих витаминов, естественных растительных волокон и других, крайне необходимых компонентов. Количество годового потребления сахара возросло до 45 кг на душу населения, а это огромное количество лишних калорий. Современное питание характеризуется резким уменьшением присутствия спектра молочнокислых бактерий, снижением потребления качественных молочных и белковых продуктов. Критическая сторона – явное ухудшение качества растительного компонента пищи. До 70% фруктов и овощей обладают мощным антимутагенным эффектом благодаря наличию в их составе различных биофлавоноидов. Однако их технологические процессы, интенсификация промышленной составляющей, истощение почвы, кулинарная обработка способствуют тому, что количество витаминов и микроэлементов в овощах и фруктах значительно снизилась. Так, за последние 20-30 лет количество витамина С в клубнике уменьшилось почти наполовину, железа в шпинате и яблоках — более чем в 10 раз.

Нельзя говорить о рациональном, а тем более здоровом питании без обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов. Пища — это не только и не столько удовлетворение голода, продукты призваны служить элементом сохранения физического и духовного здоровья. Что в свете Вашей формулы здоровья следует сказать о категории биологически активных добавок?

— Эту сторону современной жизни не следует ни отбрасывать, ни драматизировать. В последние десятилетия рынок БАДов — биологически активных, а проще говоря, пищевых добавок — демонстрировал бурный рост. Так, в США данный экономический сегмент как рынок «здоровой пищи» оценивается более чем в 25 млн долларов. БАДы — давно не новинка и в Украине. Вопрос в том, какие из них у нас употребляются? И тут, опять-таки, есть существенные изъяны. Гигиенический сертификат МЗ Украины, обязательный для реализаторов БАДов, не предусматривает анализа активного биологического компонента, заявленного на рекламной этикетке, а оценивает только некоторые аспекты биологической безопасности товара. Какого же эффекта можно ожидать? Предварительные результаты научных исследований,

проводимых по решению НАМН Украины в одной из сертифицированных лабораторий, свидетельствуют, что из 10 произвольно взятых в аптеке БАДов 6 оказались фальсифицированными, т. е. заявленные активные вещества (витамины, аминокислоты и т. п.) отсутствовали. Налицо явное несовершенство законодательной базы для данной «околопищевой» линии. Но это очень выгодный бизнес, чтобы подобные несоответствия были быстро устранены.

Вообще, говоря о качестве и безопасности продуктов питания, следует отметить, что многое профессионально делается в таких учреждениях, как Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева, Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, и в других организациях. Есть и документальные предпосылки для улучшений. В Верховную Раду Украины подан проект Закона Украины «Про внесення змін та доповнень до деяких законодавчих актів України щодо безпечності та якості харчових продуктів», однако он до сих пор не рассмотрен. Ряд нормативных документов утвержден МЗ Украины однако реально такие документы начинают действовать через 2-3 года после принятия. Некоторые номативно-правовые акты в указанной сфере требуют пересмотра.

? Есть ли здесь обнадеживающие альтернативы?

— Большую и важную работу по вопросам качества и безопасности продуктов проводит Национальная комиссия по Кодексу Алиментариус, созданная в 2006 г.; ее возглавляет член-корреспондент НАМН Украины, видный ученый-гигиенист Н.Г. Проданчук. Кодекс Алиментариус — сборник международных стандартов продуктов питания, разработанный экспертами ВОЗ, продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (FAO). Естественно, диетологи-профессионалы готовы сотрудничать с этой авторитетной комиссией.

В Украине, как мы уже говорили, увеличивается число заболеваний, развитие которых в значительной степени зависит от дефектов питания. Что вызывает особенно глубокую тревогу диетологии как дисциплины, в задачи которой входят изучение и распространение принципов рационального питания здорового и больного человека, включая недостаточные позиции лечебного питания?

 Для большинства населения страны характерно явное несоответствие таких принципов и факторов повседневной жизни: излишне высокое потребление жиров, углеводов, особенно простых, при недостатке в рационе мяса, рыбы, качественных молочных продуктов, овощей, фруктов, ягод, что приводит к избыточной массе тела и ожирению с наличием метаболического синдрома. Увеличивается риск развития сахарного диабета и кардиальной патологии. Особая зона риска - нерациональное, избыточное питание беременных, о чем свидетельствует увеличение количества новорожденных с высоким весом. Вследствие алиментарных дефектов в питании женщин часто дети в возрасте до 6 мес находятся не на грудном вскармливании, а это также негативный фактор. Многие дети младшего и школьного возраста абсолютно нерационально питаются. Распространение взамен здорового питания получили сладкие газированные напитки, чипсы, кондитерские изделия, сосиски, колбасные изделия низкого качества. Значительная часть работающего населения лишена возможности соблюдать должный режим питания (нет условий), и это касается ряда малых и средних предприятий. Взамен – перекусы, еда без должной витаминизации, на скорую руку, экспансия потребления кофе.

В своих тезисах, которые, пожалуй, можно назвать диетологическим рецептом для Украины, среди отрицательных влияний компонентов пищи на здоровье Вы выводите на первое место трансжиры. Это, очевидно, некий «троянский конь» в нашествии болезней?

— Вы знаете, здесь нет преувеличения. Большую проблему в задачах диетологии представляет необходимость осознания системой пищевой промышленности и потребления, что трансжиры — искусственные изомеры жирных кислот, с которыми в эволюции ранее не сталкивался организм человека, — должны подвергнуться резкому ограничению. Трансжиры, образующиеся при гидрогенизации растительных масел, могут спровоцировать многие заболевания и синдромы — от сахарного диабета до маловесности плода. Они, если хотите, являются биохимической «пятой колонной», снижая иммунитет и повышая концентрацию липопротеинов низкой плотности, что негативно сказывается на функции сердечно-сосудистой системы. Употребление продуктов, содержащих трансжиры, кормящими матерями, приводит через, казалось бы,

неизмеримо ценное материнское молоко к патологии ребенка. В мире проблему трансжиров воспринимают все серьезнее, на маркировках указывают их долю с ограничением до 2%. На наших этикетках можно порой встретить информацию о том, сколько насыщенных жиров содержится в продукте, но нет сведений о трансизомерах жирных кислот, а проверить это очень сложно, таких лабораторий у нас единицы. Между тем специалисты отмечают, что доля трансжиров в ряде украинских продуктов может достигать 40%. Одна из причин таких скрытых биологических опасностей - замена значительной части молочного жира при производстве современных молочных продуктов суррогатом на основе пальмового масла, самого дешевого из растительных масел. В развитых странах его используют в качестве биотоплива или основы недорогих сортов мыла. Есть выражение Петрония: «Все лучшее в природе принадлежит всем вместе». Я бы перефразировала его – все лучшее в продуктах питания должно принадлежать всем.

Пожалуйста, несколько слов о глутаматах и сое в контексте Вашего доклада.

— Синтетические глутаматы широко используются как усилители вкуса, а фактически как факторы вкусового обмана, скажем, в колбасах, пельменях, сосисках. Частое и, более того, регулярное употребление «обманок» вызывает нежелательные изменения в нервной системе. Глутаматы такого рода изменяют вкусовые ощущения, провоцируют переедание и пищевую зависимость, развивая тягу, особенно у детей и подростков, к фастфуду, чипсам и т. п.

Пора развенчать и благодетельность сои, которая совсем недавно рекламировалась как пишевая панацея. В рационе украинцев она не относится к традиционным продуктам. В сое действительно много белка, но он плохо усваивается из-за подавления активности естественных пищевых ферментов. Соя, по данным независимых исследований, ухудшает гормональный статус, прежде всего у мужчин, способствует возникновению нарушений со стороны функции щитовидной железы и др. Но и об этом общество не осведомлено. Ведь выращивание, производство и продажа сои — огромный бизнес, она входит в состав около 500 продуктов

Сущность изложенного (Вы особо подчеркнули, что сладкие газированные напитки — угроза для здоровья нации) воспринимается как меморандум врача и ученогодиетолога. Как бы Вы сформулировали Ваше видение решения проблемы нерационального питания?

— Нам крайне важно возродить культуру питания, просвещенность населения в отношении к этой основе жизни, начиная со школьной скамьи. С другой стороны, улучшение питания населения Украины как решающей платформы здоровья невозможно без усовершенствования государственной политики в этих сферах: укрепления законодательной и материальной базы, создания современного производства действительно ценных и безопасных пищевых продуктов. И конечно же, в центре внимания должно находится обеспечение полноценным питанием беременных и детей.

Необходимо также всесторонне изучать и развивать научную основу для персонализации назначения профилактического и лечебного питания. В настоящее время развиваются такие отрасли науки, как нутригеномика (наука о том, как продукты питания взаимодействуют с организмом) и нутригенетика (изучение влияния генов на расщепление и усвоение белков, жиров, углеводов и других питательных веществ).

Осмысливая Вашу подвижническую научную миссию, когда Вы, в сущности, последовательно и смело раскрываете глаза общества на истинные плюсы и минусы питания, на его потаенные светотени, нельзя не оценить должным образом Вашу, Наталия Вячеславовна, высокую гражданскую позицию. Кто Ваши союзники?

— Позвольте завершить наш разговор возвращением к событиям конференции «День здорового пищеварения» в г. Одессе. Мои коллеги, профессора Г. Фадеенко, О. Бабак, И. Скрипник, Н. Драгомирецкая, С. Крамарев, доцент О. Швец, начальник управления общественного здоровья МЗ Украины А. Григоренко, более 300 участников конференции со всех регионов страны ощутили, что наш труд очень нужен обществу, что гастроэнтерологи, диетологи, семейные врачи в своем бескорыстии и правоте — самаритяне наших дней. Говорят, самые большие реки текут наименьшим руслом. Жизнь и судьба в диетологии — как раз такая, пусть и тихая, но великая река.

Подготовил Юрий Виленский



Т.А. Соломенцева, к.м.н., старший научный сотрудник отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Стрессовые поражения ЖКТ у пациентов реанимационных отделений: профилактика и лечение

Пациенты реанимационных отделений подвержены различным осложнениям, связанным с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На первом месте стоят стрессовые язвенные и эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка, реже – двенадцатиперстной кишки и других отделов ЖКТ, нередко сопровождающиеся острым желудочно-кишечным кровотечением (ОЖКК).

Стрессовые гастродуоденальные повреждения представляют собой острые, как правило, поверхностные, множественные язвенные или эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при некоторых экстремальных состояниях.

Впервые стрессовые повреждения желудка были выявлены у детей, умерших от распространенных ожогов. В дальнейшем более подробно язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при ожоговой болезни описал В. Curling в 1842 году. С тех пор симптоматические язвы. выявляемые при обширных ожогах, называют язвами Курлинга. Затем появились сообщения о развитии стрессовых язв после тиреоидэктомии, при сепсисе, кровоизлиянии в головной мозг, черепно-мозговых травмах, нейрохирургических операциях и других обширных вмешательствах. В литературе описаны случаи развития острых язв ЖКТ на фоне множественных ранений, травм, обморожений, тяжелой легочной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, инфекционных заболеваний, шока и т.д.

На сегодняшний день существует большое количество заболеваний, при которых развиваются острые язвенные повреждения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Для пациентов реанимационных отделений особенно опасными являются осложнения стрессовых язв в виде ОЖКК. Развитие подобных осложнений оказывает воздействие на тяжесть состояния больных, ограничивает применение радикальных подходов к лечению, существенно повышает смертность пациентов [4].

Исследование, направленное на анализ распространенности стрессовых язв через систему поиска PubMed и охватывающее период с 1970 по 2013 год, показало, что частота клинически значимых кровотечений резко сократилась с 1980 года [2]. В то же время распространенность стресс-индуцированных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки остается высокой.

Частота возникновения стрессовых язв у пациентов реанимационных отделений колеблется от 20 до 75%. Такой широкий диапазон значений обусловлен нередко бессимптомным течением язвенноэрозивных повреждений гастродуоденальной зоны, которые могут быть диагностированы только при вскрытии. С другой стороны, существуют трудности в интерпретации симптомов и в отношении четких нозологических границ диагноза. Попытки четко разграничить симптоматические, стрессовые язвы и язвенную болезнь не увенчались успехом, и этот вопрос до сих пор остается предметом дискуссий.

Типичные симптоматические язвы, а тем более острые стрессовые язвы непосредственно связаны с патогенезом развития фонового заболевания. Они, как правило, утяжеляют течение основного заболевания и приводят к возникновению осложнений. Механизм повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в экстремальных условиях организма сложен и до конца не изучен.

Ярким примером стрессовых гастродуоденальных повреждений слизистой

оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являются язвы и эрозии, развивающиеся у больных с инфарктом миокарда.

Патогенез стрессовых гастродуоденальных язв достаточно сложен и включает различные звенья.

Состояние стресса приводит к активации гипоталамо-гипофизарной системы и повышает выработку стрессорных гормонов, в частности адренокортикотропного гормона, с последующим увеличением продукции кортикостероидов. Кортикостероидные гормоны нарушают продукцию желудочной слизи, ухудшают ее качественный состав, снижают содержание сиаловых кислот [22]. Все это приводит к ослаблению защитных свойств слизистой оболочки желудка и способствует повреждающему действию кислоты.

Повышенная продукция кортикостероидов нарушает процессы регенерации клеток эпителия желудка, ухудшает процессы микроциркуляции, вызывая ишемию слизистой оболочки желудка. Дополнительными факторами, способствующими ухудшению кровообращения в гастродуоденальной зоне, являются такие тяжелые нарушения, как гиповолемический шок, обширные ожоги, уменьшение объема плазмы, что дополнительно обусловливает расстройства гемодинамики и вызывает еще большую ишемию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Увеличение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы приводит к повышению тонуса блуждающего нерва, что в свою очередь стимулирует выработку соляной кислоты и пепсина и увеличивает повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Возрастание кислотной продукции дополнительно способствует увеличению выработки гистамина и катехоламинов, стимулирующих выработку гастрина [13].

В результате повреждения слизистой оболочки желудка запускается каскад воспалительных реакций, нарушаются процессы перекисного окисления липидов и повышается окислительный стресс [36]. Воспаление слизистой оболочки желудка активирует процессы фагоцитоза. Происходит активация макрофагов, а также инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки нейтрофилами и макрофагами. Клетки воспаления участвуют в продукции провоспалительных цитокинов и вызывают острое повреждение эпителия с образованием язв и эрозий [26]. Наблюдается активация ядерного фактора (NF)-кВ, который регулирует транскрипцию генов воспаления и приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [8], таких как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин (IL)-1β и IL-6. Провоспалительные цитокины нарушают защитные механизмы и обусловливают повреждение слизистой оболочки желудка [23]. Также в результате воспаления увеличивается продукция тучных клеток, клеток Купфера [29].

Определенное значение в патогенезе стрессовых язв имеют нарушения гастродуоденальной моторики (парез желудка, усиление дуоденогастрального рефлюкса желчи). К развитию стрессовых язв, возможно, предрасполагают и нарушения белкового обмена. По данным А.М. Уголева (1986), в результате стресса тормозится активность пищеварительных ферментов,

что приводит к недостаточному поступлению в организм аминокислот и отрицательному азотистому балансу. По-видимому, этот механизм повреждения слизистой оболочки желудка при стрессовых язвах не поддерживается при полноценном и сбалансированном энтеральном питании.

Наиболее важными факторами риска развития стрессовых язв и эрозий гастродуоденальной зоны у больных отделений интенсивной терапии являются нарушение дыхания и коагулопатии [2].

Нельзя забывать о том, что пациентам реанимационных отделений назначаются лекарственные препараты с потенциально ульцерогенным действием, что также повышает риск развития стресс-индуцированных повреждений желулка.

У лиц со стрессовыми повреждениями гастродуоденальной зоны чаще наблюдаются язвы желудка (40-60%), реже — язвы. эрозии двенадцатиперстной кишки. Наиболее распространено повреждение тела желулка, менее — антрального отлела. Нередко язвенные повреждения не проявляются болевой симптоматикой, наиболее частым клиническим симптомом являются признаки гастродуоденального кровотечения. Внезапные массивные кровотечения могут быть не распознаны на фоне нарастания общих расстройств гемодинамики, обусловленных основным заболеванием. Своевременная диагностика язвенных поражений при инфаркте миокарда и других критических состояниях ограничена из-за тяжелого состояния больных. Стрессиндуцированные изъязвления слизистой оболочки желудка нередко отличаются большими и гигантскими размерами, что также способствует развитию кровотече-

С целью диагностики эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка по возможности следует проводить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) [4, 9]. При невозможности провеления энлоскопии, а также с целью контроля желудочного содержимого на предмет кровотечения рекомендуется установка назогастрального зонда. В недавно составленном ретроспективном анализе оценен потенциал назогастрального контроля в дифференциальной диагностике между источниками кровотечения из нижних или верхних отделов ЖКТ [27]. В данном случае разрыв пищевода, варикозно расширенные вены пищевода и желудка не являются противопоказанием для назогастральной интубации [28].

Для обеспечения адекватной эвакуации содержимого желудка до проведения ЭГДС также может быть использовано внутривенное введение эритромицина в средней дозе 250 мг (5 мг/кг массы тела) при отсутствии противопоказаний [5]. Большинство исследователей считают наиболее эффективным промывание желудка с помощью назогастрального зонда для очищения желудка перед проведением эндоскопии по сравнению с введением эритромицина. Однако в недавно проведенном исследовании не было обнаружено различий между введением эритромицина, промыванием желудка и комбинацией двух методик для обеспечения оптимальных



Т.А. Соломенцева

условий для эндоскопии. При этом отмечено, что назогастральная интубация плохо переносилась больными, часто вызывала болевые ощущения и другие проявления дискомфорта [28].

В какие сроки следует проводить ЭГДС? При подозрении на развитие ОЖКК верхняя эндоскопия должна быть выполнена в течение 24 ч с момента поступления пациента в отделение интенсивной терапии. По возможности можно проводить эндоскопическое исследование в более ранние сроки, если позволяет состояние больного. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), проведенная пациенту с подозрением на ОЖКК в течение первых 24 ч после госпитализации, снижает необходимость повторной эндоскопии, переливания крови, срочного оперативного вмешательства, однако не влияет на общий уровень смертности [9]. Ранняя ЭГДС (в пределах от 6 до 12 ч) является предметом обсуждения. Метаанализ трех рандомизированных исследований [4] не показал преимущества ранней эндоскопии с точки зрения влияния на уровень смертности, частоту развития повторного кровотечения и необходимости хирургического вмешательства по сравнению с эндоскопическим исследованием, проведенным в течение 24 ч.

У пациентов с высоким риском ОЖКК может оказаться полезным проведение эндоскопии в течение первых 6-12 ч. Результаты исследования, опубликованные в 2013 г., свидетельствуют о том, что среди больных с высоким риском кровотечения (более 12 баллов по шкале Глазго-Блэтчфорд) смертность была ниже в группе пациентов, которым была выполнена ЭГДС в течение первых 13 ч по сравнению с группой больных, которым было проведено эндоскопическое исследование по истечении указанного срока [20]. У пациентов с массивной кровопотерей и нестабильной гемодинамикой ФГДС должна быть выполнена как можно скорее [31]. В последние годы для диагностики стрессиндуцированных язв и ОЖКК применяется абдоминальная КТ-ангиография, которая показала хорошие результаты для топографической диагностики источников кровотечений верхнего или нижнего отделов ЖКТ [10].

Врачи отделений интенсивной терапии регулярно сталкиваются с необходимостью лечения пациентов со стрессовыми язвами и возможными их осложнениями, в том числе наиболее опасными — ОЖКК. Проблема ведения больных данной группы обусловлена их тяжелым соматическим состоянием, связанным с полиорганной недостаточностью. ОЖКК чаще развиваются у лиц пожилого возраста, имеющих несколько заболеваний, что также ограничивает проведение интенсивных мероприятий для лечения и затрудняет оказание

помощи данной группе пациентов. Кроме того, международные рекомендации, касающиеся профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений [4], не учитывают особого подхода к этой категории больных. Важной проблемой курации пациентов реанимационных отделений является предупреждение ОЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанных со стрессовыми язвами [21].

Основной задачей лечения стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки является стабилизация гемодинамики пациента и терапия основного заболевания. Хирургические способы лечения необходимо применять по строгим показаниям в связи с высокой летальностью, которая достигает 50%.

В настоящее время наиболее мощными ингибиторами кислотной продукции желудка и препаратами выбора для лечения острых стрессовых язв являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). При угрозе кровотечения лечение ИПП следует начинать, не дожидаясь эндоскопической диагностики [6].

Недавно проведенный метаанализ показал, что ИПП в стандартных дозах (по сравнению с отсутствием лечения, применением плацебо или назначением антагонистов Н₂-рецепторов) эффективно купировали активное кровотечение, уменьшали необходимость проведения срочной эндоскопии и использования эндоскопического гемостаза [32]. В другом исследовании сравнивалась эффективность применения высоких доз ИПП и плацебо у больных с ОЖКК до проведения эндоскопической терапии. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование ИПП достоверно снижало необходимость переливания крови, уменьшало риск рецидива кровотечения и сокращало сроки пребывания пациента в стационаре [16].

Частота рецидива кровотечения при естественном течении язвенной болезни и неактивном кровотечении (тип IIc или III по Форресту) составляет примерно 5% [12]. У больных с низким риском рецидива кровотечения (тип IIс и III) эндоскопический гемостаз нецелесообразен и не должен применяться для профилактики повторных кровотечений. У данной категории пациентов тактикой выбора является медикаментозная терапия с использованием мощных ингибиторов секреции - ИПП. Применение ИПП в стандартных дозах доказало свою эффективность при ОЖКК, обусловленных язвенной болезнью с неактивным типом кровотечения (тип IIc или III по Форресту). Накопленные на сегодняшний день результаты исследований не обнаружили никакой разницы в эффективности между пятью доступными в настоящее время ИПП (эзомепразолом, лансопразолом, омепразолом, пантопразолом, рабепразолом) [30].

Выявление активного кровотечения (тип Ia, Ib по Форресту) и/или обнаружение крупного тромбированного сосуда (тип IIа по Форресту) во время проведения ФГДС является показанием для немедленного эндоскопического гемостаза, так как связано с высоким риском развития повторного кровотечения и высокой летальностью.

Метаанализ подтвердил, что эндоскопическая терапия уменьшает риск повторного кровотечения в группах больных высокого риска (тип Ia, Ib, IIa по Форресту) по сравнению с внутривенным введением ИПП (отношение шансов 0,56; 95% доверительный интервал 0,34-0,92) [3]. При наличии фиксированного сгустка (тип IIb по Форресту) эндоскопический гемостаз целесообразен, если сгусток небольшого размера.

Риск рецидива кровотечения во многом зависит от состояния тромба. У пациентов с хорошо фиксированным тромбом риск повторного кровотечения находится

в диапазоне от 0 до 35% [14]. Недавно проведенный метаанализ не продемонстрировал преимуществ эндоскопической терапии над медикаментозным лечением у данной группы больных, однако частота различных осложнений была более высокой в группе пациентов, которым проводился эндоскопический гемостаз [15].

У больных с ОЖКК и высоким риском рецидива кровотечения (тип Ia, Ib, IIa, IIb по Форресту) лечение ИПП следует продолжить в высоких дозах в течение 72 ч.

ИПП были предложены для предупреждения раннего повторного кровотечения v пациентов со стрессовыми язвами после спонтанной остановки кровотечения или эндоскопического гемостаза. В нескольких исследованиях доказана польза применения высоких доз ИПП, в частности внутривенного введения омепразола: 80 мг в течение 30 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 ч. Применение ИПП в высоких дозах по сравнению с плацебо значительно снижает риск повторного кровотечения (отношение рисков 3,9; 95% ДИ 1,7-9). В данном исследовании не установлены достоверные различия в необходимости хирургического вмешательства или показателях летальности [17]. Метаанализ продемонстрировал, что монотерапия ИПП или их использование в качестве дополнения к эндоскопической терапии по сравнению с применением плацебо или антагонистов Н2-рецепторов существенно снижает риск повторного кровотечения (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,36-0,57) и необходимость оперативного вмешательства (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45-0.7), но не влияет на общую смертность [18]. В недавно проведенном метаанализе 7 рандомизированных исследований с участием 1157 больных сравнивали эффективность высоких доз ИПП (80 мг омепразола или пантопразола, затем 8 мг/ч в течение 72 ч) с таковой стандартных доз. В результате не было обнаружено различий в частоте рецидивов кровотечения, хирургического вмешательства и смертности [35].

С целью контроля гемостаза может быть проведена повторная ЭГДС, как правило, через 16-24 ч после первоначальной эндоскопии. Повторное выполнение ЭГДС для контроля кровотечения нецелесообразно у всех пациентов с ОЖКК; повторное эндоскопическое исследование необходимо осуществлять по строгим показаниям. Большинство экспертов считают оправданными повторные эндоскопии у больных высокого риска, однако на сегодняшний день результатов исследований по этому вопросу недостаточно. Для уточнения показаний для проведения повторных эндоскопий необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования [34].

Пациентам с язвенным кровотечением не следует назначать в качестве антисекреторного средства антагонисты H_2 -рецепторов. Результаты метаанализа большого количества исследований, проведенных за период с 1990 по 2000 год, показали, что антагонисты H_2 -рецепторов незначительно снижают уровень смертности и необходимость хирургического вмешательства у пациентов с язвенной болезнью желудка, осложненной ОЖКК [19].

В случае массивного желудочного кровотечения (тип Ia и Ib по Форресту) часто нет возможности провести эффективный эндоскопический гемостаз. Если назначение эндоскопической терапии невозможно, чрескожная транскатетерная артериальная эмболизация является альтернативой оперативному вмешательству, в частности у пациентов с высоким хирургическим риском. В недавно опубликованном анализе 35 исследований с участием 927 больных было показано, что клиническая эффективность эмболизации кровоточащего сосуда составила от 52 до 100% [25]. Повторные кровотечения наблюдались в диапазоне от 0 до 55% случаев в зависимости от исследования. Успешная эмболизация улучшала выживаемость в 13,3 раза. Ретроспективное сравнение межлу

хирургическим вмешательством и эмболизацией сосудов не продемонстрировало различий в клинической эффективности и смертности, несмотря на то что эмболизации сосудов подвергались преимущественно пациенты пожилого возраста с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний [25].

Распространенность хеликобактерной инфекции в отделениях реанимации выше, чем в контрольной популяции. Предположительно инфекция Н. руlori увеличивает риск ОЖКК из верхних отделов ЖКТ в отделениях реанимации и интенсивной терапии [24]. Биопсия и скрининг на наличие инфекции Н. руlori могут быть выполнены во время проведения первой ЭГДС.

В проспективном исследовании случайконтроль были выполнены желудочные биопсии для диагностики инфицирования H. pylori у 324 больных с желудочно-кишечным кровотечением и у 164 пациентов с неосложненной язвенной болезнью. При этом ни в одной группе не была повышена частота развития желудочно-кишечных кровотечений [33]. В случае выявления инфекции H. pylori у больных со стрессовыми язвами или эрозиями гастродуоденальной зоны необходимо назначение антихеликобактерной терапии. В проведенном метаанализе четко установлено, что успешная эрадикация бактерии H. pylori снижает риск рецидива кровотечения в течение года по сравнению с применением только ИПП [11].

При отсутствии ОЖКК больным со стрессовыми язвами ЖКТ не следует отменять прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) без консультации с кардиологом. Двойная антитромбоцитарная терапия, прием клопидогреля должны быть продолжены до консультации с кардиологом. Метанализ показал, что прекращение или нерегулярный прием АСК ассоциируются с высоким риском неблагоприятных кардиальных событий [7]. Прекращение лечения антиагрегантами при ОЖКК не дает немедленного результата, так как антитромботический эффект сохраняется от 7 до 10 дней [1].

У пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии, следует определить риск развития стресс-повреждений ЖКТ. Как можно раньше необходимо использовать энтеральное питание как меру эффективной профилактики стресс-индуцированного язвенного кровотечения.

Литература

- Aguejouf O., Eizayaga F., Desplat V., Belon P., Doutre-mepuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. Clin Appl Thromb Hemost. 2009; 15: 523-528.
 Avendano-Reves J.M., Jaramillo-Ramirez H. Prophyla-
- Avendano-Reyes J.M., Jaramillo-Ramirez H. Prophylaxis for stress ulcer bleeding in the intensive care unit. Rev Gastroenterol Mex. 2014 Jan-Mar; 79(1): 50-5.
- Barkun A., Wyse J., Romagnuolo J., Gralnek I., Bardou M. Should we be performing routine second-look endoscopy in acute peptic ulcer bleeding in 2009? A metaanalysis. Gastroenterology. 2009; 134: 23.
- Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., Sung J., Hunt R.H., Martel M., Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010; 152: 101-113.
- Barkun A.N., Bardou M., Martel M., Gralnek I.M., Sung J.J. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2010; 72: 1138-1145.
- Barkun A.N., Bardou M., Pham C.Q., Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosalbleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012 Apr; 107(4): 507-20.
- Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P., Abbate A., Fusaro M., Burzotta F., Testa L., Sheiban I., Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006; 27: 2667-2674.
- Chu P.-Y., Hsu D.-Z., Hsu P.-Y., Liu M.-Y. Sesamol down-regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response by inhibiting nuclear factor-kappa B activation. Innate Immunity. 2010; 16(5): 333-339.
- Colle I., Wilmer A., Le Moine O., Debruyne R., Delwaide J., Dhondt E., Macken E., Penaloza A., Piessevaux H., Stephenne X. et al. Upper gastrointestinal tract bleeding management: Belgian guidelines for adults and children. Acta Gastroenterol Belg. 2011; 74: 45-66.
- Duchat F., Soyer P., Boudiaf M., Martin-Grivaud S., Fargeaudou Y., Malzy P., Dray X., Sirol M., Hamzi L., Pocard M., Rymer R. Multi-detector row CT of patients

- with acute intestinal bleeding: a new perspective using multiplanar and MIP reformations from submillimeter isotropic voxels. Abdom Imaging. 2010; 35: 296-305.
- 11. Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F., Calvet X., Gene E., Dominguez-Munoz J.E. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev.2004; 2: CD004062.
- Gralnek I.M., Barkun A.N., Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. N Engl J Med. 2008; 359: 928-937.
- Hamaguchi M., Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Mechanisms and roles of neutrophil infiltration in stress-induced gastric injury in rats. Digestive Diseases and Sciences. 2001; 46(12): 2708-2715.
- 14. Jensen D.M., Kovacs T.O., Jutabha R., Machicado G.A., Gralnek I.M., Savides T.J., Smith J., Jensen M.E., Alofaituli G., Gornbein J. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. Gastroenterology. 2002; 123: 407-413.
- Laine L., McQuaid K.R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on metaanalyses of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 33-47.
- 16. Lau J.Y., Leung W.K., Wu J.C., Chan F.K., Wong V.W., Chiu P.W., Lee V.W., Lee K.K., Cheung F.K., Siu P. et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2007; 356: 1631-1640.
- 17. Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K., Yung M.Y., Wong S.K., Wu J.C., Chan F.K., Ng E.K., You J.H., Lee C.W. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med. 2000; 343: 310-316.
- Lengt Mcd. 2000, 353, 310-310.
 Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc. 2007; 82: 286-296.
- Levine J.E., Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1137-1142.
- Lim L.G., Ho K.Y., Chan Y.H., Teoh P.L., Khor C.J., Lim L.L., Rajnakova A., Ong T.Z., Yeoh K.G. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2011; 43: 300-306.
- 21. Marik P.E., Vasu T., Hirani A., Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2010; 38: 2222-2228
- Martin G.R., Wallace J.L. Gastrointestinal inflammation: a central component of mucosal defense and repair. Experimental Biology and Medicine. 2006; 231(2): 130-137.
- Martindale R.G. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. American Journal of Health-System Pharmacy. 2005; 62(2): S11-S17.
- Maury E., Tankovic J., Ebel A., Offenstadt G. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: is Helicobacter pylori the culprit? Crit Care Med. 2005; 33: 1513-1518.
- Mirsadraee S., Tirukonda P., Nicholson A., Everett S.M., McPherson S.J. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. Clin Radiol. 2011; 66: 500-509.
- Nakagiri A., Murakami M. Roles of NADPH oxidase in occurrence of gastric damage and expression of cyclooxygenase-2 during ischemia/reperfusion in rat stomachs. Journal of Pharmacological Sciences. 2009; 111(4): 352-360.
- Palamidessi N., Sinert R., Falzon L., Zehtabchi S. Nasogastric aspiration and lavage in emergency department patients with hematochezia or melena without hematemesis. Acad Emerg Med.2010; 17: 126-132.
- Pateron D., Vicaut E., Debuc E., Sahraoui K., Carbonell N., Bobbia X., Thabut D., Adnet F., Nahon P., Amathieu R. et al. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial. Ann Emerg Med. 2011; 57: 582-589.
- Periasamy S., Hsu D.-Z., Chen S.-Y., Yang S.-S., Chandrasekaran V.R.M., Liu M.-Y. Therapeutic sesamol attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats by inhibiting matrix metalloproteinase-9. Cell Biochemistry and Biophysics. 2011; 61(2): 327-336.
- Reevaluation 2009 des medicaments inhibiteurs de la pompe a protons chez l'adulte, Haute Autorite de sante, Commission de Transparence.
- Rockey D.C. Lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2006; 130: 165-171.
- Sreedharan A., Martin J., Leontiadis G.I., Dorward S., Howden C.W., Forman D., Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 7: CD005415.
 Tang J.H., Liu N.J., Cheng H.T., Lee C.S., Chu Y.Y.,
- 33. Tang J.H., Liu N.J., Cheng H.I., Lee C.S., Chu Y.Y., Sung K.F., Lin C.H., Tsou Y.K., Lien J.M., Cheng C.L. Endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection by rapid urease test in bleeding peptic ulcers: a prospective case-control study. J Clin Gastroenterol. 2009; 43: 133-139.
- 34. Tsoi K.K., Chan H.C., Chiu P.W., Pau C.Y., Lau J.Y., Sung J.J. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25: 8-13.
- 35. Wang C.H., Ma M.H., Chou H.C., Yen Z.S., Yang C.W., Fang C.C., Chen S.C. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2010: 170: 751-758.
- Yasukawa K., Kasazaki K., Hyodo F., Utsumi H. Noninvasive analysis of reactive oxygen species generated in rats with water immersion restraint-induced gastric lesions using in vivo electron spin resonance spectroscopy. Free Radical Research. 2004; 38(2): 147-155.



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, **Н.В. Назарчук**, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Особливості лікування хворих на хронічний панкреатит після перенесеної холецистектомії



Л.С. Бабінець

За останні 30 років у світі спостерігається поширення захворюваності на гострий і хронічний панкреатит (ГП і ХП) у понад 2 рази, кількість захворювань підшлункової залози (ПЗ) серед дорослого населення за останні 10 років зросла у 3 рази, а серед підлітків – більше, ніж у 4 рази [12]. ХП став найбільш поширеним у популяції захворюванням ПЗ. За даними світової статистики, частота жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), яка спричиняє формування ХП, має тенденцію до зростання як серед дітей, так і серед осіб середнього та похилого віку. Окрім того, значно збільшується кількість холецистектомій (ХЕ): щороку в світі їх виконується понад 2,5 млн, по частоті виконання це оперативне втручання поступається лише апендектомії. Вважається, що проведена за показаннями планова ХЕ в умовах висококваліфікованого хірургічного стаціонару призводить до повного видужання й відновлення працездатності та якості життя в більшості пацієнтів [10]. У зв'язку з цим до теперішнього часу існує думка, що хворі, які перенесли ХЕ, не потребують подальшої медикаментозної терапії, а видалення жовчного міхура (ЖМ) усуває фактори, які сприяють розвитку та прогресуванню захворювання. Проте це далеко не так. Проведення операції не завжди покращує стан хворих: 20-30% із них продовжують скаржитися на погане самопочуття. Крім цього, хірургічне втручання призводить до різноманітних порушень органів травлення [17]. Після ХЕ зберігається чи розвивається порушення жовчоутворення й жовчовиділення, секреторної функції ПЗ, що може спричинити порушення травлення та всмоктування. За даними різних авторів, після ХЕ скарги гастроентерологічного характеру мають місце у 3-74,3% хворих. Після ХЕ у 46% пацієнтів відзначається покращення самопочуття, у 25% — відсутні зміни, у 29% — погіршення, на відновлення приступів болів у животі скаржиться приблизно третина хворих [4]. Після ХЕ знижується якість життя пацієнтів [1], хоча в деяких дослідженнях є свідчення про покращення. Вплив проведення ХЕ на прогноз хворих на ЖКХ і ХП залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення. Надзвичайно актуальним є також визначення особливостей ведення таких пацієнтів.

Лікування хворих на XП взагалі та зокрема після перенесеної XE значною мірою залежить від ступеня загострення захворювання, наявності болю, диспепсії та синдромів екзокринної й ендокринної недостатності.

Основними завданнями лікування хворих на $X\Pi$ є такі: 1) усунення болю і диспепсичних розладів, у тому числі клінічних проявів зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності Π 3;

- 2) ліквідація запальних змін $\Pi 3$ і супутніх пошкоджень інших органів;
- 3) терапія ускладнень, які потребують хірургічного втручання:
 - 4) попередження ускладнень і реабілітація хворих;
 - 5) підвищення якості життя.

Консервативна терапія має бути спрямована на корекцію функціональних і структурних порушень, які існували ще до операції, чи тих, які розвинулися внаслідок оперативного втручання. Мета лікування — компенсувати відсутність ЖМ, допомогти органам травлення адаптуватися в нових умовах, а також відновити нормальне надходження жовчі та панкреатичного секрету з біліарних і панкреатичних протоків у дванадцятипалу кишку (ДПК). У хворих на ХП після ХЕ клінічні прояви можуть бути пов'язані зі зміною хімічного складу жовчі, порушенням її пасажу в ДПК, дискінезією сфінктера Одді (СО), розвитком надлишкового бактеріального росту в кишечнику. Саме корекція цих порушень і є основним напрямом у лікуванні.

Дієтотерапія

Важливу роль у лікуванні хворих на XП відіграє дієтотерапія. Встановлено, що передчасний початок харчового навантаження сприяє раннім рецидивам захворювання. Несприятливу дію перорального харчового навантаження

в ранні строки від початку захворювання пов'язують зі стимуляцією екзокринної панкреатичної секреції в стиснутих набряком панкреатичних протоках і рецидивом ферментного ураження у вигляді набряку та некрозу ацинарних клітин паренхіми ПЗ. Основний принцип дієтотерапії хворих на ХП [19] у перші 1-2 дні від початку загострення – голод: з метою зниження секреції ПЗ забороняється прийом їжі. На тлі терапії при покращенні загального стану пацієнта можна перевести спочатку на обмежене, а згодом на повноцінне пероральне харчування. При цьому слід дотримуватися основних принципів дієтотерапії хворих на ХП: їжа повинна бути механічно й хімічно щадною, низькокалорійною, містити фізіологічну норму білка (у тому числі 30% тваринного походження). Виключаються продукти, що викликають метеоризм, які містять грубу клітковину, багаті на екстрактивні речовини, а також які стимулюють секрецію травних соків. Усі страви мають бути приготовані на пару або варені, рідкої чи напіврідкої консистенції. Режим харчування дробний -5-6 разів на добу.

Останнім часом багато науковців-гастроентерологів не вважають обов'язковим дотримання усталених рекомендацій М.І. Певзнера щодо лікувального харчування пацієнтів із ХП. Однак, на нашу думку, у цих класичних рекомендаціях є багато цінного, такого, що аж ніяк не втратило актуальності. Тому при покращенні стану хворого на ХП його переводять на харчування за типом першого варіанту дієти №5п за М.І. Певзнером. Обмежують вживання стимуляторів панкреатичної секреції: солі до 8-10 г на добу, жирів до 40-60 г на добу, вуглеводів до 200 г на добу; виключають із меню бульйони, екстрактивні речовини, прянощі, спеції, смажені, копчені страви, цибулю, часник, міцний чай та каву [8]. Основною умовою досягнення стабільного перебігу ремісії є пильне дотримання дієтичного режиму. У їжі має міститися підвищена кількість білка — 120-140 г на добу, а також знижена кількість жирів. Дієта хворих у період ремісії включає в основному такі ж продукти, як у період загострення, тільки страви можуть бути менш щадними – їх готують у перетертому вигляді, на пару чи запікають у духовці. Хворим не рекомендується вживати жирну та гостру їжу, кислі сорти яблук і кислі фруктові соки, алкогольні та газовані напої, а також продукти, які спричиняють або посилюють метеоризм. У комплексній терапії больового синдрому у хворих на ХП необхідним є строге виключення паління та вживання алкоголю, газованих напоїв, копчених, жирних і смажених страв, приправ, оскільки вони можуть викликати спазм СО.

Медикаментозна терапія. Лікцвання больового синдромц

У залежності від самопочуття та стану хворого для лікування ХП застосовують різні лікарські препарати: засоби, що зменшують секрецію ПЗ, найчастіше антацидні препарати; антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів; інгібітори протонної помпи (ІПП); холінолітики; ферментні препарати; засоби, які пригнічують активність панкреатичних ферментів; спазмолітики; прокінетики; знеболювальні засоби; антибіотики; плазмозамінні розчини [5].

За наявності гіперсекреторних форм ХП, які протікають, як правило, з інтенсивним рецидивуючим больовим синдромом, що завдає хворим фізичні та психічні страждання, важливе патогенетичне значення має зняття больового синдрому [16]. Основною причиною болю у разі біліарного ХП є гіпертензія в протоковій системі ПЗ. Саме тому біль може бути усунений заходами, направленими на зниження тиску в протоках, зменшення набряку та запальної інфільтрації ПЗ, навіть без прийому аналгетиків. Вісцеральний біль при патології біліарної системи виникає у відповідь на швидке збільшення внутрішньопротокового тиску і розтягнення стінки ЖМ і жовчновивідної протоки завдяки подразненню больових рецепторів,

розміщених у м'язовій оболонці цих органів. Причини розвитку жовчної гіпертензії і жовчної коліки різноманітні, але переважно зумовлені дискінезією СО.

На першому етапі основним завданням є створення функціонального спокою $\Pi 3$, оскільки саме активна панкреатична секреція є головною причиною підвищення гідростатичного тиску в протоковій системі $\Pi 3$ у разі затруднення відтоку (що є основною причиною болю). Це досягається такими шляхами.

- Прийом усередину великих доз сучасних поліферментних препаратів. Висока концентрація ферментів у ДПК викликає пригнічення екзосекреції ПЗ шляхом інгібування вивільнення в ДПК холецистокініну і секретину, які при нормальних умовах стимулюють секрецію ПЗ. Також сприяють зникненню порушень травлення, які призводять до появи диспепсичних розладів (метеоризм, діарея) [18].
- Максимальне пригнічення кислої шлункової секреції шляхом прийому ІПП, блокаторів H_2 -рецепорів гістаміну. Саме хлористоводнева кислота шлункового соку, перемішуючись у ДПК, стимулює утворення секретину та панкреозиміну, які різко підвищують екзосекрецію Π 3.
- Введення сандостатину чи октреотиду синтетичних аналогів гормону соматостатину, який інгібує утворення секретину і панкреозиміну в ДПК і підвищує виділення ендогенних морфінів (енкефалінів і ендорфінів), що мають знеболювальний ефект і впливають на загальний адаптаційний синдром.

Перераховані заходи зменшують і усувають біль за рахунок зниження гіпертензії в протоковій системі ПЗ. Доцільно починати з октреотиду по 100 мкг 3 рази на добу підшкірно. Середній курс лікування становить 5 днів. При недостатньому клінічному ефекті добову дозу можна збільшити до 600 мкг. Одночасно хворим показане призначення блокаторів шлункової секреції парентерально упродовж 3-5 днів, потім перорально до відновлення структурно-функціональної активності ПЗ. Показані антациди з високою кислото-нейтралізуючою активністю кожні 2-3 год [13]. Варто відзначити, що біліарна гіпертензія і запальний процес зменшують доставку лікарських препаратів у вогнище ураження. У зв'язку з цим гепаринізація низькомолекулярними гепаринами за рахунок покращення мікроциркуляції підвищує ефективність терапії.

Застосування ІПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол тощо) у разі ХП є виправданим, оскільки вони пригнічують синтез соляної кислоти парієтальними клітинами слизової шлунка, внаслідок чого значно зменшуються продукція секретину і зовнішньосекреторна активність ПЗ. Препарати мають виражений знеболювальний ефект при панкреатитах у хворих, які не відповідають на терапію H_2 -гістаміновими блокаторами. Розвиток тимчасового гіпоацидного стану, особливо при лікуванні омепразолом, може призвести до посилення здуття живота та діареї, саме тому ІПП у разі ХП призначають лише до 8-10 днів.

За даними G. Costano, знеболювальний ефект при XП мають антиоксиданти (L-метіонін, каротин, вітаміни C і E, селен) — інтенсивність болю зменшувалась у 90,0% хворих, із них у 30,0% біль зникав зовсім.

У разі появи у хворих феномену «ухилення» панкреатичних ферментів у кров частина авторів і надалі рекомендують призначати інгібітори протеаз і коректори кінінового дисбалансу — апротинін або його аналоги (контрикал, гордокс), які інактивують трипсин у кров'яному руслі та здатні обмежити вогнище аутолізу і зменшити запальний набряк тканини ПЗ. У випадку, коли вказаних заходів для купірування болю недостатньо, призначають ненаркотичні аналгетики.

Згідно з даними літератури та клінічних спостережень Т.Д. Звягінцевої, декскетопрофен та отилонію бромід проявили високу терапевтичну ефективність, зокрема, біль була купірувана у всіх хворих на постхолецистектомічний синдром (ПХЕС). Декскетопрофен у пацієнтів із

ПХЕС має виражену протибольову та протизапальну дію при внутрішньом'язовому введенні в перші 30-45 хв і є препаратом швидкого вибору у випадках, коли таблетовані спазмолітики не повністю купірують больовий синдром; також при проведенні діагностичних маніпуляцій (гастродуоденоскопії, дуоденального зондування), під час виконання яких виникає необхідність швидкого усунення больового спазму. За даними дослідження, отилонія бромід проявив виражений терапевтичний ефект, обумовлений спазмолітичною та антиноцицептивною дією, також у 50% пацієнтів після лікування цим препаратом було виявлено зменшення болю, явища дисхолії та літогенності жовчі [11].

Важливу роль у розвитку функціональних розладів і хронічного абдомінального болю відіграють психосоціальні чинники та соціальна дезадаптація. Існує думка, що їх вплив на розвиток функціональних розладів може бути первинним, а у поєднанні з генетичною схильністю визначати формування моторних порушень і вісцеральну гіперчутливість. Тестування хворих за шкалами психосоматичних скарг свідчить про посилення психосоматичних страждань після ХЕ, що зумовлює проведення психосоматичної корекції (транквілізаторами, антидепресантами, нейролептиками).

Лікування дискінезії СО

Медикаментозне лікування дискінезії СО спрямоване на зняття спазму непосмугованої м'язової тканини останнього. При цьому слід пам'ятати, що неселективні спазмолітики мають багато небажаних ефектів, зумовлених дією на непосмуговану м'язову тканину судин, сечовивідної системи і всіх відділів травного тракту. Тому при прийомі препаратів цієї групи спостерігається наявність достатньо широкого спектра побічних ефектів: сухість у роті, затримка сечовиділення, закрепи, підвищення внутрішньоочного тиску, сонливість. Антагоністи кальцію (ніфедипін, амлодипін, верапаміл) мають множинні кардіоваскулярні ефекти, в першу чергу вазодилатуючі, у зв'язку з чим ці препарати не знайшли широкого використання при лікуванні дискінезії СО. Найбільш ефективний міотропний спазмолітик із прямою селективною дією – мебеверин. Його релаксаційна селективність у відношенні СО в 20-40 разів перевищує ефект папаверину. Крім того, мебеверин не викликає небажану гіпотонію кишечника. Препарат приймають по 1 капсулі двічі на добу до прийому їжі (200 мкг мебеверину гідрохлориду у вигляді мікросфер, покритих кислотостійкою оболонкою). Тривалість курсу становить 2-3 тиж.

Доведено, що на розвиток панкреатичного болю впливає як гіпертонус СО, який зумовлює внутрішньопротокову гіпертензію, так і його недостатність, що призводить до дуоденопанкреатичного рефлюксу та активації панкреатичних ферментів у вірсунговій протоці. Усуваючи спазм СО і в той же час не допускаючи його недостатності, мебеверин блокує обидва механізми розвитку ХП і купірує панкреатичний біль [14]. Ефективність цього лікарського засобу за наявності ПХЕС є доведеною. Крім цього, мебеверин ефективно коригує діяльність СО на фізико-хімічній стадії ЖКХ, тобто у випадку формування біліарного сладжу після ХЕ [9].

Ще одним рекомендованим у таких ситуаціях препаратом із спазмолітичною дією є гімекромон. Цей жовчогінний засіб збільшує утворення та виведення жовчі, зумовлює селективний спазмолітичний ефект на жовчні протоки та СО, не знижує перистальтику шлунковокишкового тракту (ШКТ), зменшує застій жовчі, попереджує кристалізацію холестерину, а отже, розвиток холестазу. Препарат призначається за 30 хв до їди по 200-400 мг 3 рази на добу протягом 2 тижнів.

Профілактика біліарного сладжу та рецидиву холелітіазу

Для профілактики утворення біліарного сладжу потрібно зменшити в раціоні кількість продуктів, що містять холестерин (жири тваринного походження) та жирні кислоти (смажені продукти). Препаратом, який коригує біохімічний склад жовчі, її фізико-хімічні властивості, знижує її літогенність, залишається урсодезоксихолева кислота (УДХК). Прийом цього препарату в дозі 5-10 мг/кг на добу показаний не лише у разі ЖКХ, але й після ХЕ для профілактики рецидиву холелітіазу [6]. Довготривала терапія УДХК у 75% випадків попереджує розвиток атак ідіопатичного рецидивуючого панкреатиту, який у переважній більшості випадків зумовлений наявністю біліарного сладжу. Після ХЕ УДХК необхідно приймати протягом 6 міс. Можна застосовувати або хенодезоксихолеву кислоту (ХДХК), або УДХК, або їх комбінацію (рівень доказів А). ХДХК приймають у дозі 15 мг/кг на добу перед запиваючи рідиною. Можна застосовувати комбінацію ХДХК по 7-8 мг/кг на добу з УДХК у дозі 7-8 мг/кг на добу одноразово ввечері, запиваючи рідиною. Таке лікування дає змогу розчинити холестеринові камінці у 70-90% пацієнтів.

Корекція дуоденальної гіпертензії та деконтамінація ДПК

У відновленні нормального відтоку жовчі за відсутності ЖМ поряд із прохідністю СО велике значення має рівень тиску в ДПК. Якщо останній перевищує секреторний тиск жовчі та панкреатичного соку, вони будуть депонуватися у біліарних і панкреатичних протоках, що призведе до відповідних наслідків. У зв'язку з цим зменшення дуоденальної гіпертензії вважається умовою лікування хворих із дискінезією СО. При виборі тактики терапії необхідно враховувати, що основним патогенетичним механізмом розвитку дуоденальної гіпертензії є надмірний вміст рідини й газу в просвіті ДПК у результаті бродильно-гнилісних процесів, обумовлених мікробною контамінацією. Для деконтамінації ДПК проводять 1-2 семиденних курси антибактеріальної терапії, змінюючи препарат при черговому курсі лікування. Антибіотики варто призначати навіть із профілактичною метою, не чекаючи розвитку гнійних ускладнень. Емпірично призначаючи антибактеріальний препарат, слід враховувати ступінь його проникнення в тканину ПЗ, чутливість відносно мікробної флори (кишкової палички, стафілококу) та наявність панкреотоксичності. Карбапенеми, фторхінолони добре проникають у тканину ПЗ, створюючи там концентрацію, що значно перевищує мінімальну пригнічувальну. У разі грибкового ураження препаратом вибору буде флуконазол. Препаратами, тканинна концентрація яких при внутрішньовенному веденні перевищує мінімальну пригнічувальну, є пеніциліни широкого спектру, цефалоспорини III і IV поколінь. Аміноглікозиди, цефалоспорини І покоління, тетрацикліни погано проникають в ПЗ, не створюють навіть мінімальної пригнічувальної концентрації. За наявності біліарних панкреатитів, особливо холангіту, доцільно призначати ампіокс (4-6 г на добу), цефоперазон (2-4 г на добу), бісептол, нітрофурани. Варто пам'ятати, що цефтріаксон викликає утворення біліарного сладжу, а панкреотоксичними є такі антибіотики: рифампіцин, ізоніазид, сульфаніламіди та сульфасалазин, саме тому їх не варто застосовувати при панкреатитах [7]. Препаратами вибору ϵ доксициклін (0,1 г двічі на день), бісептол (950 мг двічі на день), фуразолідон (0,1 мг тричі на день), ципрофлоксацин (250 мг двічі на день) [15]. Одночасно з призначенням кишкових антисептиків у низці випадків застосовують пребіотики та пробіотики.

Ферментна терапія

Наявність у більшості хворих відносної ферментної недостатності у результаті руйнування травних ферментів дуоденальною та тонкокишечною мікрофлорою, зниження інтрадуоденального рівня рН, а також порушення процесу змішування їх із харчовим хімусом є обґрунтуванням для призначення ферментних препаратів. Ферменти ПЗ виконують не лише травну функцію, але й регулюють моторну функцію шлунка і ДПК. Адекватна терапія ПХЕС панкреатичними ферментами потребує використання сучасних препаратів лікарських засобів, що мають високу ефективність та доступну ціну. Спільною терапевтичною рекомендацією є призначення ферментних препаратів у післяопераційному періоді в достатній дозі за 20 хв до їди протягом 2-3 міс, а далі на підтримуючій терапії ще протягом 1-2 міс для досягнення повного ефекту. Препарати панкреатичних ферментів є нетоксичними і безпечними, характеризуються дуже незначною кількістю побічних проявів, які далеко не завжди пов'язані з прийомом лікарського засобу, можуть бути проявами основного захворювання (діарея, дискомфорт у животі). На сьогодні встановлено, що мікрогранульовані лікарські форми ферментних препаратів мають переваги перед таблетованими. Лікарські засоби, які містять мінімікросфери, є препаратами першого вибору ферментної терапії. Їх переваги: мінімікросферична форма випуску, висока активність ферментів, надійна кислотостійка, але в той же час добре розчинна оболонка в ДПК, наявність у препараті додаткових ліполітичних ферментів, оптимальне співвідношення коліпаза/ліпаза.

Корекція стулу

Для нормалізації стулу при закрепах показані рослинний препарат мукофальк і/або лактулоза. Обидва препарати ϵ безпечними та ефективними. Перевагою мукофальку ϵ можливість підбору дози для лікування як

закрепу, так і проносу, а також те, що він сприяє зниженню рівня холестерину в крові. Лактулоза при ПХЕС показана не лише тому, що має послаблювальну дію, але й тому, що має виражений пребіотичний ефект; окрім цього, лактулоза зменшує літогенні властивості жовчі.

Ферментативна недостатність ПЗ закономірно супроводжується метеоризмом та послабленням стулу, саме тому для зняття цих проявів доцільно призначати антидіарейні засоби [7]. Також для стимуляції відновлення клітинних мембран і збереження рівноваги між перекисним окисненням ліпідів та антиоксидантним захистом до комплексного лікування включають антиоксиданти, зокрема токоферол, аскорбінову кислоту, метіонін, унітіол [2].

Інші напрями лікцвання

Забезпечення відтоку секрету ПЗ проводиться за допомогою ендоскопічної техніки, якщо порушення мають органічний характер (стенозуючий папіліт), або шляхом медикаментозного лікування, якщо наявні порушення функціонального характеру (дуоденостаз, спазм чи недостатність СО) [8]. За наявності біліарної гіпертензії, холедохолітіазу, стенозуючого папіліту залежно від показань призначають балонну дилатацію або папілосфінктеротомію з видаленням камінців із спільної жовчної протоки

Хворим на ХП та ПХЕС для реабілітації призначають фізіотерапевтичне лікування (лікувальні грязі, магнітотерапію) і санаторно-курортне лікування. Як правило, санаторно-курортне лікування показане через 6 міс після ХЕ. У комплекс реабілітації включають води малої та середньої мінералізації («Нафтуся», «Моршинська»), які, в свою чергу, знижують внутрішньодуоденальний тиск, гіпертонус СО; стимулюють жовчоутворення, жовчовиділення, зовнішньосекреторну функцію ПЗ [3].

Останніми роками повертаються до «чистих» немедикаментозних методів корекції стану хворих на ХП, зокрема після перенесеної ХЕ. Спектр таких методів дуже великий: класична акупунктура, гомеосиніатрія, гомеопатія, фітотерапія, багатоголчаста різнометалева аплікація, інформотерапія тощо, отже, після наукового та клінічного обґрунтування їх мають широко включати до комплексної реабілітації таких пацієнтів.

Література

- Анохіна Г. Особливості терапії хворих з постхолецистектомічними синдромами / Г. Анохіна, І. Лопух // Ліки України. – 2009. – № 9. – С. 40-4.
- 2. Антигомотоксична терапія в реабілітації хворих з хронічним панкреатитом. Метод. Рек. / Уклад.: Н.Б. Губергріц, В.Я. Колкіна. К. 2005. 32 с.
- Бабаков К., Драгомирецкая Н., Кондратюк О. Ранняя реабилитация больных, перенесших операции на билиарной системе // Мед. реабилитация и курортология. – 2000. – № 2. – С. 33-36.
- Ягмур В.Б. О причинах нарушения пищеварения у больных, перенесших холецистэктомию / Международный медицинский журнал. 2004. № 3. С. 65-68.
- Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение / Международный медицинский журнал. – № 4. – 2006. – С. 63-68.
- Губергриц Н.Б. Постхолецистэктомический синдром. Ч. II. Лечение / Н.Б. Губергриц, А.В. Юрьєва, П.Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3. — С. 76-80.
- Губергриц Н.Б. Хроничекский панкреатит // Лікування та діагностика. – 2003. – № 1. – С. 47-58.
- Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк. 2000.
- Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни / В. Максимов, С. Бунтин, С. Каратаев и др. // Врач. – 2003. – № 5. –
- Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулутко, М.И. Прудков. – М. – Видар-М. – 2000. – 150 с.
- Звягинцева Т.Д. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди // Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай. Сучасна гастроентерологія 2012. № 6. С. 81-92.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы III Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В.В. Цуканова. – Красноярск. – 2003. – С. 70-73.
- Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В. Возможности препарата Октра в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите // Сучасна гастроентерологія. 2012. № 4 (66). С.55-61.
- Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Фоменко П.Г. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №1 (69). – С. 55-64.
- Постхолецистэктомический синдром: диагностка и лечение / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, Н.Г. Агафонова и др. // Леч. врач. – 2004. – № 4. – С. 34-38.
- 16. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения. Обзор / Я.С. Циммерман // Клин. медицина. 2007. Т. 85. № 2. С. 9-14.
- 17. A stone in a grossly dilated cystic duct stump: A rare cause of postcholecystectomy pain / K. Mergener, P.A. Clavien, M.S. Brancy et al. // Am. J of Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 229-231.
- Bruno M.I. Exocrine pancreatic insufficiency: Efficacy of enzyme replacement therapy. Amsterdam: Thesis publishers. 1995. P. 160.
- Imrie C.W., McKay C.J. The scientific basis of medical therapy of acute pancreatitis: Could it work and is there a role for lexipafant? // Gastroenterol. Clin. North Am. -1999. -Vol. 28 (3). P. 591-599.



А.Е. Гриднев, к.м.н., **К.Ю. Дубров**, Институт терапии им. Л.Т. Малой, г. Харьков

Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом

Во всем мире проблема желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) сохраняет актуальность на протяжении многих лет. В частности, нерешенной является проблема раннего рецидива кровотечений, особенно в раннем периоде после первичного гемостаза. Если среди больных без раннего рецидива кровотечения летальность составляет до 3%, то среди пациентов с ранним рецидивом она может достигать 12%.

Возникновение такого осложнения, как ЖКК, возможно при более чем 100 заболеваний и патологических состояний. В первую очередь это поражения непосредственно желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (язвы верхних отделов пищеварительного тракта различной этиологии, синдром Мэллори-Вейса, новообразования, неспецифические и инфекционные воспалительные заболевания кишечника и др.) и состояния сопровождающиеся портальной гипертензией (хронические гепатиты и циррозы печени, тромбоз в системе воротной и печеночных вен, сдавление воротной вены и ее ветвей и др.). Также достаточно часто возникновению ЖКК способствуют состояния приводящие к повреждению сосудов (капилляротоксикоз, коллагенозы, септический эндокардит, авитаминоз С, атеросклероз, тромбоз и эмболия мезентериальных сосудов и др.) и заболевания системы крови (болезнь Верльгофа, геморрагическая тромбоцитемия, апластическая анемия, острые и хронические лейкозы, гемофилия, афибриногеническая пурпура и др.)

Как видно из многообразия этиологических факторов, механизм развития ЖКК может быть обусловлен рядом причин: нарушением сосудистого компонента гемостаза (эрозия сосуда извне, разрыв стенки склеротически измененного сосуда, аневризмы или варикозные расширения вен, тромбоз и эмболия сосудов, повышенная хрупкость и проницаемость капилляров) или нарушениями в системе тромбоцитарного компонента гемостаза и/или свертывания крови

ЖКК принято делить в зависимости от источника на кровотечения из верхних (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка) и нижних (кишечные кровотечения) отделов ЖКТ. Кровотечения из верхних отделов ЖКТ встречаются в разы чаще (80-90% случаев), чем из нижних (10-20%). Следует особо отметить, что наиболее распространенный источник кровотечения – гастродуоденальные пептические язвы, на которые приходится до 68% случаев всех ЖКК. Кровотечения из дивертикулов толстого кишечника, по данным разных авторов, являются причиной не мене 17-40% кровотечений из нижних отделов ЖКТ, сосудистые аномалии - в 2-30% случаев соответственно. На неспецифические заболевания кишечника, новообразования, аденомы, аноректальную патологию приходится в среднем по 10% в общей статистике кровотечений из нижних отделов. Следует отметить, что в 80% случаев эта группа кровотечений может самопроизвольно прекратиться, чего не наблюдается при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ.

В последние годы отмечается диаметрально противоположные тенденции в плане распространенности гастроинтестинальных кровотечений. В Украине частота кровотечений язвенной этиологии за период с 2003 по 2010 г. выросла с 4,23 до 4,64 на 10 тыс. населения, в то время как в некоторых странах Евросоюза и США отмечается ее тенденция к уменьшению. Что касается ЖКК из нижних отделов, то наблюдается неуклонная тенденция к их росту по всему миру.

Гендерные особенности гастроинтестинальных кровотечений в мире имеют сходные черты: у мужчин данное осложнение встречается в два раза чаще, хотя показатель смертности фиксируется на одинаковых значениях для обоих полов. Средний возраст пациентов с ЖКК в странах Евросоюза и США в последнее время увеличился, тогда как в Украине подобная тенденция не отмечается, что, вероятно, связано с увеличением продолжительности жизни в развитых странах и, соответственно, увеличением распространенности коморбидных состояний, способных провоцировать развитие ЖКК.

Действия врача первого контакта

Возникновение ЖКК является достаточно серьезным осложнением и нередко представляет опасность для жизни больного. Так, уровень смертности с возрастом пациента увеличивается с 3% в возрасте 21-30 лет и до 14% у пациентов возрастной группы 70-80 лет. Это требует от врача своевременной диагностики возникновения данного состояния и незамедлительного начала лечебных мероприятий.

При обследовании больных с подозрением на кровотечение часто возникают диагностические трудности, особенно на первичном этапе, так как нередко массивное кровотечение оказывается полной неожиданностью для больного и может быть первым клиническим проявлением язвенной болезни. Поэтому врачу любой специальности необходимо помнить следующее:

- при внезапном «беспричинном» возникновении общей слабости, головокружения, учащении пульса и падении артериального давления необходимо в первую очередь исключить кровотечение, при этом нельзя полагать, что отсутствие кровавой рвоты и кала темного цвета исключает ЖКК;
- при оценке состояния больных (особенно на начальных этапах) основное значение необходимо придавать характеристикам пульса и артериального давления, что позволит определить степень тяжести состояния больного и, соответственно, выбрать тактику лечения;
- в первую очередь необходимо проведение дифференциальной диагностики желудочно-кишечных, носоглоточных и легочных кровотечений (как при легочных кровотечениях и кровотечениях и кровотечениях из верхних дыхательных путей кровь может частично поступать в желудок, так и при кровавой рвоте попадать в дыхательные пути), а обнаружение какого-либо заболевания, способного стать причиной геморрагии, еще не означает, что именно с ним в данном случае связана кровопотеря (причин и источников кровотечения может быть несколько у одного и того же больного);
- больным с тяжелой кровопотерей и выраженными нарушениями гемодинамики всегда необходимо выполнять ЭКГ в динамике и проводить определение маркеров некроза кардиомиоцитов, так как симптомы кровотечения могут маскировать проявления острого коронарного синдрома.

Тактика врача любой специальности при подозрении или при выявлении острых ЖКК должна быть следующей: необходима немедленная госпитализация больного в хирургический стационар. В то же время в США, если пациенту с подозрением на острое ЖКК из верхних отделов ЖКТ не была проведена гастроскопия или при ее проведении был выявлен язвенный дефект без стигм возможного рецидива кровотечения (к примеру, очищенное дно язвенного дефекта), возможна его выписка из стационара с последующим наблюдением семейного врача, если показатели гемодинамики и объективного статуса (отсутствие мелены, синкопе, ЧСС менее 100 уд/мин, САД более 110 мм рт. ст.) не превышают допустимых значений.

Дальнейшее уточнение локализации и непосредственной причины кровотечения следует проводить только в стационаре — лечение на дому недопустимо, так как судьба больного во многом определяется ранней диагностикой кровотечения и сроком госпитализации.

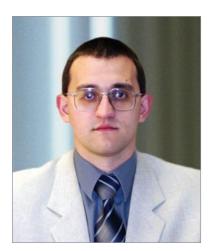
Тактика ведения в стационаре

Пациенты с массивным кровотечением и нарушением витальных функций должны, минуя приемное отделение, госпитализироваться в отделения реанимации. Так, при госпитализации пациентов до часа от начала кровотечения смертность составляет около 3%, тогда как в случае госпитализации после 24 ч этот показатель увеличивается до 32%.

В стационаре одновременно проводятся диагностические, дифференциально-диагностические и лечебные мероприятия в целях остановки кровотечения, а при необходимости — борьба с геморрагическим шоком, восполнение кровопотери, обследование специалистами (гастроэнтерологом, гинекологом, инфекционистом и пр.).

Для распознавания источника ЖКК необходимо оценить динамику развития жалоб больного и провести дифференциальную характеристику рвотных масс и кала. Так. при обильном кровотечении из верхних отделов пищеварительного тракта отмечается кровавая рвота, при умеренном – рвотные массы имеют вид кофейной гущи, а при незначительном - данные симптомы могут отсутствовать или возникнуть лишь спустя несколько часов после начала кровотечения. При источнике кровотечения в нижних отделах пищеварительного тракта рвота отсутствует, но отмечается наличие крови в кале, которая также определяется при пальцевом ректальном исследовании, являющемся обязательным при подозрении на желудочно-кишечное кровотечение. Причем, чем светлее выделяющаяся из прямой кишки кровь, тем дистальнее расположен источник кровотечения. При одномоментной потере более 100 мл крови на фоне ускоренного кишечного транзита фекалии содержат темную жидкую кровь, но, если время кишечного транзита составляет не менее 6 ч, отмечается дегтеобразный стул (мелена). Выделение неизмененной крови не смешанной с калом – чаще признак геморроидального кровотечения или кровотечения, связанного с поражением перианальной области.

Целенаправленный сбор анамнеза может помочь в установлении факторов, которые могли привести



А.Е. Гриднев

к возникновению кровотечения: употребление кортикостероидов, аспирина, НПВП, повторная рвота, после алкогольной интоксикации, наличие в анамнезе симптомов повышенной кровоточивости, контакт с профессиональными вредностями и др. Также в оперативном определении причины кровотечения может помочь осмотр пациента. Например, выявление синяков, петехий и других геморрагий на кожных покровах могут свидетельствовать о возможности наличия у пациента геморрагического диатеза, а выявление желтушности кожных покровов, телеангиоэктазий в сочетании с гепатоспленомегалией с асцитом позволяют заподозрить патологию гепатобилиарной системы и как возможный источник кровотечения варикозно расширенные вены пищевода.

Стратификация риска

Для первичной ориентировочной оценки степени тяжести острой кровопотери можно рассчитать шоковый индекс по методу Альговера — отношение частоты пульса в минуту к величине систолического артериального давления. В норме он равен 0,5. При его значении 1,0 существует дефицит объема циркулирующей крови 20-30%, при 1,5-50%, а при 2,0-70%. За рубежом для данных целей применяется 4стадийная классификация геморрагического шока, которая помимо показателей ЧСС и АД учитывает показатели обмена креатина и ментального статуса. В США с целью раннего выявления гиповолемии используется ортостатическая проба. Позитивной она считается при уменьшении систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. с одновременным увеличением ЧСС на 20 уд/мин при перемещении пациента из горизонтального положения в вертикальное. Проведение ортостатических проб крайне важно, так как в 15% случаев на ранних стадиях пациенты при осмотре не имеют значимых изменений в ЧСС и АД, что может ввести в заблуждение врача при оценке тяжести состояния во время первичного осмотра.

Помимо этого, за рубежом активно используется разделение пациентов на группы высокого и низкого риска в плане смертности и осложнений. На догоспитальном этапе используется преэндоскопическая шкала Rockall, в которой учитываются данные гемодинамики для оценки риска повторного кровотечения и смерти. В последующем тяжесть кровотечения более целесообразно оценивать, учитывая одновременно данные анамнеза, объективного обследования больного и таких лабораторных показателей, как содержание гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, гематокрит, дефицит объема циркулирующей крови и другие, что позволит определить врачебную тактику и необходимость неотложного оперативного вмешательства. В США после госпитализации подобную оценку проводят по шкале Blatchford, в которой дополнительно учитываются лабораторные показатели. По данной шкале, помимо оценки вероятной смертности пациента, уточняется возможный объем оперативных и эндоскопических вмешательств. При этом следует помнить, что на высоте кровотечения или в первые часы после его начала качественный состав крови меняется несущественно: отмечается только умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, иногла незначительно увеличивается количество тромбоцитов и повышается СОЭ.

Классификации степени тяжести острых ЖКК отличаются значительным разнообразием. На практике для определения тяжести кровотечения по клинико-лабораторным показателям в Украине наиболее часто применяют классификации В.Д. Братуся, А.И. Горбашко, А.А. Шалимова, согласно которым выделяют три степени кровотечения в зависимости от объема перенесенной кровопотери и общего состояния больного.

• Легкая – субъективные и объективные признаки острого малокровия отсутствуют или выражены незначительно,

дефицит ОЦК до 20%, гемоглобин не ниже 100 г/л, ЧСС до 90-100 в минуту, АД в норме.

- Средняя отчетливые общие симптомы кровопотери, дефицит ОЦК от 20 до 29%, гемоглобин от 100 до 80 г/л, ЧСС до 120 в минуту, АД не ниже 80 мм рт. ст.
- Тяжелая выраженные общие симптомы кровопотери вплоть до отсутствия сознания, состояние геморрагического коллапса, дефицит ОЦК 30% и более, гемоглобин меньше 80 г/л, ЧСС больше 120 в минуту, АД менее 80 мм рт. ст.

Важным показателем состояния больного при кровотечении является не только объем, но и темп кровопотери. Один и тот же объем кровопотери, в зависимости от времени его начала, будет по разному отражаться на состоянии больного. Кровотечение с быстрой кровопотерей сопровождается коллапсом, а медленная кровопотеря при том же объеме может и не сопровождаться симптоматикой. Выделяют медленную (до 100 мл/ч), замедленную (100-300 мл/ч) и быструю (более 300 мл/ч) кровопотерю.

Дополнительные методы обследования

Ведущим диагностическим методом при подозрении на ЖКК (как и для установления его локализации) является проведение эндоскопии, которая должна проводиться у всех пациентов. При кровотечениях из верхних отделов ЖКТ негативное эндоскопическое исследование требует проведения селективной целиакографии и мезентерикографии, а также спиральной компьютерной томографии с сосудистым контрастированием, хотя при скорости кровотечения менее 0,5 мл/мин оно будет неинформативно. При неинформативности последних в западных странах практикуется проведение эмболизации левой желудочной артерии при невозможности идентифицировать источник кровотечения. Это обусловлено в первую очередь тем, что в 85% именно эта артерия кровоснабжает кровоточащий сегмент верхних отделов ЖКТ. При кровотечениях из нижних отделов ЖКТ в Украине зачастую используется ректороманоскопия, а при ее неинформативности колоноскопия, компьютерная томография. В США тактика на первичном этапе схожа: назогастральный лаваж и цифровая ректороманоскопия. При неинформативности последних, в зависимости от тяжести кровопотери проводится компьютерная томография, колоноскопия и капсульная вилеоэнлоскопия — при легкой кровопотере, при умеренной – сцинтиграфия с Тс-99, при тяжелой – мезентериальная ангиография. В дальнейшем в зависимости от результата исследования могут дополнять друг друга, вплоть до интраоперационной эндоскопии. При невозможности выявить причину тяжелой кровопотери может проводиться трансартериальная мезентериальная эмболизация с целью контроля кровотечения, что позволяет выиграть время для поиска его источника.

Перед эндоскопическим исследованием рутинное промывание желудка нецелесообразно, поскольку может привести к рецидиву кровотечения. В США же данное положение не практикуется. Перед проведением эндоскопии пациентам может проводиться назогастральный лаваж с целью получения желудочного содержимого, верификации кровотечения и оценки прогноза. Причем при варикозно расширенных венах пищевода данная процедура не является противопоказанием.

Следует учитывать, что проведение эндоскопии под местной анестезией без премедикации сопровождается повышением артериального давления, что также может способствовать возобновлению кровотечения у больных с фиксированными сгустками крови или крупных тромбированных сосудов вне язвы. Поэтому за 20-30 мин до манипуляции целесообразно провести соответствующую премедикацию.

С целью повышения информативности эндоскопического исследования в США используется однократно прокинетик эритромицин в дозировке 250 мг парентерально. При устойчивой гемодинамике следует проводить экстренное эндоскопическое исследование, так как эффективность исследования тем выше, чем раньше оно осуществляется (оптимально в течение первого часа после поступления в стационар). При тяжелых гастродуоденальных кровотечениях и нестабильном состоянии пациента (шок, кома, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация сердечной деятельности) следует временно воздержаться от проведения эндоскопии и начать консервативную терапию с целью коррекции и стабилизации гемодинамики.

Методы экстренной остановки ЖКК

Помимо возможности верифицировать источник кровотечения и его локализацию проведение эндоскопии позволяет провести остановку кровотечения с помощью эндоскопических методов гемостаза (аппликационные методы, тепловая терапия, эндоскопическая инъекционная терапия, механический гемостаз), а при остановившемся кровотечении и наличии стигм кровотечения (FIIA, В по Форресту-Никишаеву) — эндоскопическую профилактику его рецидива; а также определить степень надежности гемостаза и спрогнозировать вероятность риска раннего рецидива кровотечения.

Максимальную эффективность (100%) в случае продолжающегося кровотечения имеют механические методы эндоскопического гемостаза (клипирование, лигирование), при этом частота рецидива не превышает 2%. Однако в ряде случаев их применение ограничено («неудобная» локализация язвы или плотная структура язвенного дефекта).

Термические методы (электрокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, радиочастотная коагуляция, тепловой зонд) позволяют достичь гемостаза в 96,6-100% случаев, но вследствие достаточно глубокого некроза тканей увеличивается риск рецидива (частота рецидива составляет 4,3-12% в зависимости от вида стигм кровотечения). К сожалению, подобные методики в нашей стране широкого распространения пока не получили ввиду высокой стоимости оборудования.

Также высокоэффективной в случае продолжающегося кровотечения является эндоскопическая инъекционная терапия, а ее применение в сочетании с тепловой терапией или механическим гемостазом значительно снижает риск раннего рецидива кровотечения. В Украине подобная методика крайне редко используется. Одной из причин является малая неэффективность инъекционной монотерапии эпинефрином в сравнении с комбинацией эпинефрина и склерозантов (не зарегистрированы в Украине). Следует помнить, что аппликационные методы эндоскопического гемостаза у пациентов с активным кровотечением не могут быть рекомендованы к применению.

Дальнейшая тактика ведения пациентов

Повторные кровотечения

После проведения экстренной эндоскопии всех пациентов, в зависимости от общего состояния и устойчивости эндоскопического гемостаза, в соответствии с признаками эндоскопических стигм активности кровотечения, а также с учетом отягчающих факторов прогноза вероятности раннего рецидива кровотечения можно распределить на три группы.

І группа — пациенты с продолжающимся кровотечением (стигмы FIA, FIB, FIx). Этой категории больных после эндоскопического гемостаза, проводят восполнение ОЦК с помощью инфузии растворов и компонентов крови соответственно степени тяжести кровопотери, с последующей гемостатической терапией и эндоскопическим мониторингом. При необходимости проводят «специфическую» дополнительную терапию (например, противоязвенную).

При эффективном эндоскопическом гемостазе продолжают консервативную терапию.

При высоком риске раннего кровотечения при эндоскопическом мониторинге проводят повторное эндоскопическое вмешательство на язвенном дефекте для профилактики раннего кровотечения.

При неэффективном эндоскопическом гемостазе рассматривают вопрос об экстренной операции на высоте кровотечения. Структура проводимых операций на разных уровнях оказания медицинской помощи в Украине существенно отличается. Если в областных больницах и специализированных центрах предпочтение отдают органосохраняющим и органощадящим оперативным вмешательствам, то на уровне ЦРБ – резекционным оперативным вмешательствам. Например, в Украине среди оперативных вмешательств, проводимых при кровоточащих язвах двенадцатиперстной кишки на уровне ЦРБ, частота применения резекционных методов составляет до 60%. В то же время в условиях Киевского городского центра желудочно-кишечных кровотечений за последние 10 лет резекционные методы лечения при дуоденальной локализации кровоточащей язвы были применены только у 6.2% оперированных пациентов.

В случае противопоказаний к проведению операции в связи с высоким ее риском (тяжелая сопутствующая патология) необходимо проводить повторный эндоскопический гемостаз и пролонгированный эндоскопический мониторинг на фоне консервативной терапии.

При выявлении других осложнений язвенной болезни и показаний для операции ее проводят в отсроченном периоде.

II группа — пациенты со стигмами спонтанно остановившегося кровотечения, но нестабильным гемостазом (FIIA, FIIB, FIIC) — риск развития раннего рецидива кровотечения до 25%. В данной группе применяют эндоскопический гемостаз для профилактики раннего рецидива кровотечения. В остальном следуют лечебной тактике как описано для пациентов I группы.

III группа — пациенты со спонтанно остановившимся кровотечением (стигмы FIII) и отсутствием признаков кровотечения — невысокий риск развития раннего рецидива кровотечения (3-10%). Необходимость проведения эндоскопического или оперативного вмешательства для профилактики раннего рецидива кровотечения решается индивидуально. Проводят консервативную терапию.

Консервативная терапия

Среди консервативных методов лечения в первую очередь должна проводиться инфузионно-трансфузионная терапия, направленная на быстрое восполнение кровопотери, нормализацию реологических и коагуляционных свойств крови и коллоидноосмотического давления.

Для восполнения ОЦК и улучшения микроциркуляции — внутривенно реополиглюкин 400-1200 мл в сутки, белковые растворы (альбумин 80-100 мг), нативная или свежезамороженная плазма и др.

Необходимо четко рассчитывать объемы инфузий, так как чрезмерное введение жидкости со значительным превышением дефицита циркулирующей крови может спровоцировать рецидив кровотечения.

При кровотечениях средней и тяжелой степени дополнительно вводят преднизолон до 30 мг в сутки внутривенно капельно. В Украине к внутривенному введению одногруппной крови, эритроцитарной массы прибегают в случаях требующих быстрой коррекции (например, при снижении уровня гемоглобина менее 80 г/л и гематокрита ниже 30%). Подобная тактика используется и за рубежом, но с определенными поправками. Замечено, что у пациентов с восстановленным уровнем гемоглобина 90-110 г/л наблюдаются более высокие показатели смертности и осложнений, чем у лиц, гемоглобин которых восстанавливался до границ 70-90 г/л, правда подобная тенденция не прослеживалась у больных циррозом печени класса С по шкале Child-Pugh.

Для воздействия на систему гемостаза применяют октреотид, этамзилат натрия 12,5% раствор 4-6 мл, внутривенно капельно тромбин, фибриноген 1-2 г в 250-500 мл изотонического раствора натрия хлорида, аминокапроновую кислоту, викасол. Следует помнить, что аминокапроновая кислота и препараты витамина К начинают действовать только через определенный промежуток времени.

Базовым является внутривенное введение октреотида внутривенно болюсно 50-100 мкг, потом по 50 мкг/ч внутривенно капельно до 3-5 суток. Применение октреотида позволяет контролировать кровотечение путем снижения кровотока в сосудах внутренних органов и снижения давления в воротной вене, уменьшения секреции соляной кислоты, повышения способности тромбоцитов к агрегации, повышения активности факторов защиты слизистой оболочки.

Следует помнить, что при кровотечении из язв верхних отделов ЖКТ важным условием достижения надежного гемостаза является поддержание рН желудочного сока на уровне более 6, что ингибирует разрушение фибрина соляной кислотой, обеспечивает нормальное свертывание крови в зоне язвенного дефекта и предохраняет сформировавшийся сгусток от лизиса и как следствие приводит к уменьшению геморрагических осложнений.

Для достижения вышеуказанного показано внутривенное введение ингибиторов протонной помпы (пантопразол, эзомепразол) до 80 мг болюсно с последующим переходом на капельную инфузию 8 мг/ч до 10 дней, далее — на таблетированные формы препаратов. Использование парентеральной формы ингибиторов протонной помпы до проведения первичной гастроскопии, по данным американских исследователей, снижает потребность в эндоскопической терапии. При противопоказаниях к применению ИПП их можно заменить введением фамотидина — до 160 мг в сутки, хотя последний показал меньшую эффективность при дуоденальных кровотечениях.

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода следует помнить, что если нет возможности применить золотой стандарт лечения — эндоскопическое склерозирование вен пищевода, то хороший эффект дает внутривенное введение октреотида по 50 мкг/ч до 3-5 сут и так же возможно внутривенное капельное введение нитроглицерина 20-40 мг в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. А если и введение октреотида не способствует остановке кровотечения, можно применить баллонную тампонаду кровоточащих варикознорасширенных вен пищевода с использованием зонда Сенгстакена-Блекмора, однако при этом будет высока вероятность рецидива кровотечения.

Заключение

В последнее десятилетие в Украине произошел переход в тактике ведения пациентов с ЖКК от активно-выжидательной (начало лечения с консервативных мероприятий и оперативное вмешательство только в случае невозможности остановки кровотечения или раннем рецидиве кровотечения) к активно-индивидуализированной. Это обусловлено тем, что активно-выжидательная тактика не позволяла обеспечить хорошие результаты лечения у больных с рецидивом кровотечения – летальность достигала 30%. А при активно-индивидуализированной тактике, выявлении пациентов с высоким риском раннего рецидива кровотечения, с последующим проведением соответствующих лечебных мероприятий (включая оперативное вмешательство) с целью предотвращения этого рецидива, а так же прогнозирование и профилактика ранних рецидивов кровотечений с помощью миниинвазивных методов эндоскопического гемостаза позволило рационально определить объем и способ оперативного лечения у больных с высоким риском раннего рецидива кровотечения.

Также следует помнить, что лечение необходимо продолжать даже после успешной остановки кровотечения, поэтому немаловажным фактором является слаженная работа хирургов и гастроэнтерологов. Так, например, при кровотечении из хеликобактерассоциированной язвы необходимо проведение антихеликобактерной терапии и продолжение антисекреторной терапии до заживления язвенного дефекта, в противном случае риск рецидива кровотечения составляет до 30%. Но, к сожалению, эффективность диспансеризации в Украине продолжает оставаться крайне низкой.

Кроме того, подходы в диагностике и лечении пациентов с острым ЖКК в Украине и за рубежом схожи. Обращает на себя внимание более четкий подход к выявлению групп риска, более широкий выбор эндоскопических вмешательств в западных странах, позволяющие сократить время пребывание пациента в стационаре, уменьшить показатели осложнений и смертности.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 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: p/p 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

				ров'я України 21 сторіччя"	врахунковий центр	МФО банку:	3 2 0 6 4 9			Касир:					ров'я України 21 сторіччя"	врахунковий центр	МФО банку:	3 2 0 6 4 9			Касир:	
				ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр	Розрахунковий рахунок:	6 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3			Контролер: Бухгалтер:					ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр	Розрахунковий рахунок:	6 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3			Контролер:	
Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	(Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5 2	Призначення та період	платежу:	Платник:	Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	(Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5 2	Призначення та період	платежу:	Платник:	
	вннэпмоді в оП										кілл	нвти	KB									

Анкета читателя

Здоров'я України

	Нам важно знать ваше мнение!							
Заполните анкету и отправьте по адресу:	num bumilo onamb bumo mnonuo.							
Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.	Понравился ли вам тематический номер «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?							
Укажите сведения, необходимые	Назовите три лучших материала номера							
для отправки тематического номера «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»	1							
"" del positi e positi na, i e il di contina, kosi e i poki e il e	2.							
Фамилия, имя, отчество	3.							
	Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номер							
Специальность, место работы								
Индекс								
город	Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?							
район область								
улица дом	Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера							
корпусквартираквартира	«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?							
Телефон: дом.								
раб	На какую тему?							
E-mail:	<u>/</u> 9							
*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 влючение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.	Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?							

номерах?

В помощь клиницисту

Коэффициент Де Ритиса: современное значение в диагностике заболеваний печени

В 1957 г. Фернандо Де Ритис (Fernando De Ritis) впервые предложил определять соотношение сывороточной активности ферментов трансаминаз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в диагностике острых вирусных гепатитов. С тех пор этот простой и доступный показатель носит название коэффициент Де Ритиса.

Определение активности трансаминаз внедрил в клиническую практику А. Кагтеп в 1954 г., всего за три года до работ Ф. Де Ритиса. Сегодня АЛТ и АСТ – широко назначаемые тесты крови при заболеваниях печени. Как правило, их относят к функциональным печеночным пробам, хотя на самом деле повышение активности трансаминаз отражает не дисфункцию органа, а повреждение и гибель гепатоцитов.

Де Ритис описал преобладание активности АЛТ над АСТ при остром вирусном гепатите. Вскоре другие авторы показали, что обратное соотношение с преобладанием активности АСТ может служить маркером алкогольного поражения печени. При дальнейшем изучении биохимической роли и метаболизма ферментов стало ясно, что трансаминазы указывают не на этиологию заболевания печени, а на активность, стадию и наличие осложнений, таких как фиброз и цирроз.

АСТ и АЛТ являются жизненно необходимыми ферментами для обеспечения углеводно-белкового обмена во всех активно функционирующих тканях организма. В печени АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, а АСТ – и в цитоплазме, и в митохондриях (в большем количестве). Цитозольная АСТ (цАСТ) и митохондриальная АСТ (мАСТ) являются изоферментами и могут анализироваться отдельно. Более 80% печеночной АСТ представлено именно митохондриальной фракцией. В норме постоянство концентрации трансаминаз в плазме крови отражает равновесие между их высвобождением вследствие физиологического апоптоза состарившихся гепатоцитов и элиминацией. Соотношение синтеза АСТ/АЛТ в печени равно 2,5/1. Однако при нормальном обновлении гепатоцитов уровни АСТ и АЛТ в плазме крови практически одинаковы (30-40 Ед/л) из-за более короткого периода полувыведения АСТ (18 против 36 ч у АЛТ). При массовой гибели гепатоцитов сывороточная активность АСТ в 2 и более раз превышает активность АЛТ, отражая поступление в кровь митохондриальной фракции фермента. Именно благодаря разным периодам полужизни в плазме крови АЛТ и АСТ могут указывать на стадию и активность заболеваний печени. Кроме того, соотношение АСТ/АЛТ может быть индикатором повреждения мышечной ткани, в которой также преобладает митохондриальная фракция АСТ.

Физиологические колебания коэффициента Де Ритиса

Соотношение АСТ/АЛТ обычно превышает 3,0 у новорожденных, однако к пятому дню жизни снижается до 2,0 и ниже. Персистирующее высокое значение может указывать на неонатальную асфиксию. У детей, как и у взрослых, коэффициент Де Ритиса является простым, быстрым и достаточно надежным предиктором исхода при заболеваниях печени. На возможность неблагоприятного исхода указывают значения выше 1.5.

При интерпретации значений АСТ/АЛТ следует учитывать гендерные различия. Исследования по определению референтных (предельных) значений АЛТ и АСТ показали, что у мужчин активность обоих ферментов выше, чем у женщин. В норме соотношение АСТ/АЛТ у женщин выше (до 1,7), чем у мужчин (до 1,3) из-за меньших референтных значений АЛТ.

Межиндивидуальная вариабельность ACT (CVi=13,9%) и АЛТ (CVi=20,4%) довольно большая, у 30% пациентов с незначительным повышением уровня трансаминаз не диагностируется каких-либо заболеваний печени. Вариабельность коэффициента Де Ритиса выражена в меньшей степени, его значения более точно отражают состояние гепатоцитов.

Острые вирисные гепатиты

При острых вирусных гепатитах, которые чаще обусловлены вирусами А и Е, в несколько раз повышается сывороточная активность обеих трансаминаз. Де Ритис первым описал преобладание повышения АЛТ над АСТ и соотношение АСТ/АЛТ < 1 (0,5-0,7) у данной категории больных. Сегодня считается, что значения 0,5-0,7 типичны для стадии разрешения, а коэффициент 2,0 и выше при известной вирусной этиологии поражения печени обычно указывает на фульминантное течение гепатита (отражает массовое поступление АСТ в кровь из гибнущих гепатоцитов) и плохой прогноз. Вотros M. et al. (2013) показали, что при значениях АЛТ в пределах 200-500 Ед/л и коэффициенте Де Ритиса выше 1,5 существует высокая вероятность прогрессирования гепатита с удвоением или утроением активности трансаминаз в следующие 2 суток. Таким образом, коэффициент Де Ритиса отражает стадию острого вирусного гепатита и играет важную роль при оценке прогноза.

Хронические вирусные гепатиты

Соотношение АСТ/АЛТ ниже 1,0 также типично для хронических вирусных гепатитов (В и С), а небольшое превышение 1,0 может указывать на прогрессирующий фиброз или цирроз печени.

По данным Stransky J. et al. (2002), у па-

подтвержденный фиброз больше коррелирует с уровнем АСТ (р<0,002), чем АЛТ (р<0,03), а повышение коэффициента АСТ/АЛТ более 1,16 является предиктором прогрессирования в цирроз и неблагоприятного исхода. При хронических заболеваниях печени коэффициент Де Ритиса хорошо коррелирует с другими прогностическими шкалами (Child-Pugh, MELD).

Причина, по которой активность АСТ начинает превышать активность АЛТ по мере прогрессирования фиброза печени, неизвестна. Возможно, повышается высвобождение митохондриальной АСТ или нарушается ее клиренс.

Хронический вирусный гепатит С может приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, однако ни АСТ, ни АЛТ не являются предикторами риска.

Алкогольный гепатит

Превалирование активности АСТ над АЛТ у пациентов с алкогольной болезнью печени впервые описал U. Harinasuta в 1967 г. В дальнейшем большинство авторов подтвердили, что соотношение АСТ/АЛТ в пределах 1,5-2,0 указывает на хроническое злоупотребление алкоголем и поражение печени.

Смещение коэффициента в сторону «классического» 2-кратного превалирования АСТ при алкогольном гепатите происходит вследствие снижения активности АЛТ из-за дефицита витамина В₆ на фоне алкоголизма и/или митохондриального повреждения с массовым выходом в кровоток АСТ.

В то же время соотношение АСТ/АЛТ ниже 1,0 при повышенной активности обеих трансаминаз у алкоголиков также не редкость. Дело в том, что период полувыведения АСТ в 2 раза меньше, чем АЛТ. У большинства пациентов с острым гепатитом после алкогольного эксцесса анализы выполняются, как правило, в первые сутки, и коэффициент 1,5-2,0 указывает на массовое разрушение гепатоцитов с выходом в кровь АСТ, которая не успевает элиминироваться. Если же пациент обследуется вне острого состояния через несколько дней после употребления алкоголя, большая часть АСТ уже элиминирована и преобладает АЛТ. Таким образом, повышенный коэффициент Де Ритиса может указывать на недавнее употребление алкоголя или высокую активность алкогольной болезни печени.

Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени

У лиц с избыточной массой тела и ожи-АЛТ, но в большей мере АЛТ. Все остальные компоненты метаболического синциентов с гепатитом С гистологически дрома также коррелируют с повышением

АЛТ. Уровень инсулина крови натощак и другие маркеры инсулинорезистентности ассоциируются с повышением АЛТ независимо от значений индекса массы тела. Жировая болезнь печени при отсутствии злоупотребления алкоголем является печеночным проявлением метаболического синдрома. Соотношение АСТ/АЛТ у лиц с неалкогольным стеатозом всегда составляет <1,0. При повышении АЛТ коэффициент Де Ритиса <1,0 служит лучшим рутинным маркером инсулинорезистентности как у лиц с ожирением, так и без него. Некоторые авторы считают, что изменения активности трансаминаз вследствие повышенного трансаминирования аминоксилот в печени (особенно глутамина) могут предшествовать морфологическим признакам жировой дистрофии печени (Sookoian S. et al., 2012). Повышение активности как АЛТ, так и АСТ служит предиктором прогрессирования метаболического синдрома и развития сахарного диабета 2 типа. Повышение соотношения трансаминаз в пользу АСТ у пациентов с неалкогольным стеатозом печени ассоциируется с развитием цирроза (Sorbi D., 1999; Neuschwander-Tet-

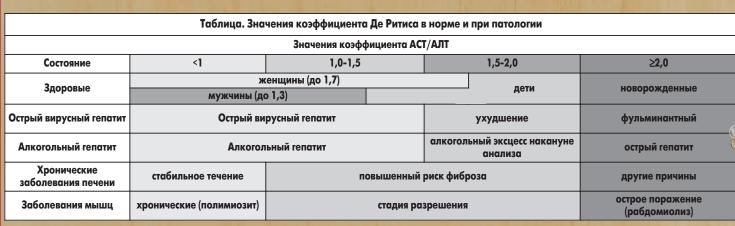
Другие причины отклонений коэффициента АСТ/АЛТ

Повышение коэффициента Де Ритиса до 2,0 и выше может наблюдаться вследствие влияния на митохондрии гепатоцитов других гепатотоксичных веществ и лекарств, например, больших доз парацетамола. Некоторые препараты с немитохондриальными механизмами токсичности (например, ципротерон), наоборот, вызывают гепатит с повышенной активностью АЛТ и соотношением трансаминаз менее

Изолированное повышение активности АСТ без повышения или с небольшим повышением АЛТ указывает на непеченочный источник АСТ (любые другие клетки организма с высоким содержанием митохондрий). Это может быть артефактом подготовки материала к анализу: АСТ выделяется из эритроцитов при гемолизе образца крови. Изолированное повышение АСТ также является индикатором острого поражения мышц - рабдомиолиза. Более чувствительным маркером этого состояния является креатинкиназа. Поскольку период полужизни в плазме АСТ намного меньше, чем АЛТ, высокое соотношение АСТ/АЛТ при остром повреждении мышечной ткани может понижаться до 1,0 через несколько дней вследствие элиминации АСТ. При хронических заболеваниях мышці таких как полимиозиты, соотношение АСТ/АЛТ также стремится к 1,0.

Значения коэффициента Де Ритиса в норме и при разной патологии наглядно представлены в таблице (адаптировано по M. Botros, K.A. Sikaris, 2013).

Подготовил Дмитрий Молчанов







И.А. Зайцев, д.м.н., профессор, **В.В. Потий**, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого национального медицинского университета

Прогнозирование результатов противовирусной терапии хронического гепатита С на основании исследования неинвазивных маркеров фиброза

Вирусами гепатита В и С в мире инфицировано около 500 млн человек. Ежегодно около 1,8 млн пациентов умирают от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы. Точное число инфицированных в Украине не известно, однако на основании ряда исследований можно полагать, что вирусом гепатита В инфицировано около 1%, а вирусом гепатита С – 3-4% популяции.

Острый гепатит В у взрослых редко переходит в хроническую форму (не более чем у 5% пациентов), в то время как С, напротив, очень часто – в 75-80% случаев. Трансформация острого гепатита С в хронический зависит от многих факторов, включая возраст на момент инфицирования, пол, этническую принадлежность и развитие желтухи в ходе острой инфекции.

Вероятность развития конечных стадий заболевания печени выше у больных, инфицированных одновременно двумя гепатотропными вирусами или вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Противовирусная терапия (ПВТ) является, пожалуй, единственным фактором, сдерживающим прогрессирование заболевания. Ее эффективность зависит от факторов хозяина (организма больного) и вируса.

Главными факторами вируса, определяющими эффективность ПВТ, являются генотип, вирусная нагрузка. Эффективность интерферонотерапии гепатита В выше у пашиентов, инфицированных генотипом А вируса, и существенно ниже - генотипом D. Больные, инфицированные генотипом 2 вируса гепатита С, имеют наибольшие шансы на излечение и меньше шансов - при инфицировании генотипами 3, 5, 6. Наименьшие шансы на излечение имеют пациенты с 1 и 4 генотипами вируса. Низкая вирусная нагрузка (менее 2 млн копий/мл) увеличивает шансы на излечение у больных хроническим гепатитом C, а менее 10^9 копий/мл — у пациентов с гепатитом В при лечении интерфе-

Полиморфизм гена IL28B (rs12979860) определяет вероятность излечения от гепатита С больных, инфицированных 1 генотипом вируса. У пациентов с генотипом СС она максимальна. Наименьшие шансы имеют больные с СТ и ТТ вариантами аллеля этого гена.

Вторым по важности фактором является выраженность фиброза. Наибольшие шансы на излечение имеют пациенты с начальными стадиями фиброза, наименьшие — пациенты с ЦП. Больные с высокой гистологической активностью гепатита имеют большие шансы на излечение, нежели пациенты с минимальной выраженностью воспаления.

Стеатоз печени и стеатогепатит могут способствовать прогрессированию заболевания в ЦП и модулируют ответ на ПВТ. Они часто сопутствуют ожирению, сахарному диабету 2 типа и гиперлипидемии. Вместе с тем в развитии этих состояний ведущую роль может играть сам вирус гепатита С: стеатогенный потенциал наиболее выражен у 3 генотипа, а развитие инсулинорезистентности ассоциируется с 1 генотипом вируса.

Указанные обстоятельства обусловливают особенную актуальность обоснованного отбора пациентов на лечение и требуют учета всех вышеперечисленных факторов организма больного и вируса, определяющих в конечном счете эффективность ПВТ.

Благодаря прогрессу в лабораторных исследованиях и интеграции клинических и лабораторных данных процесс прогнозирования исходов ПВТ в настоящее время существенно упростился. Если раньше врач делал прогноз, основываясь на личном опыте и учете известных ему факторов, как увеличивающих, так и снижающих эффективность ПВТ, то сейчас это можно сделать, используя некоторые диагностические алгоритмы, предлагаемые, например, компанией BioPredictive в виде HCV-Гено-Фибротеста.

Для выполнения теста у больного гепатитом С забирается кровь, в которой определяются содержание гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина, билирубина, аполипопротеина и АЛТ, необходимых для неинвазивной диагностики активности и стадии гепатита (Актитест и Фибротест соответственно), вариант аллеля гена IL28B, вирусная нагрузка и генотип вируса. После соответствующей математической обработки полученных данных выдается результат теста в виде значения

вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате лечения. Дополнительными учитываемыми параметрами являются возраст и пол пациента.

Так, на рисунке 1 представлены результаты Гено-Фибротеста пациентки И., 1946 года рождения, которые свидетельствуют о невысокой вероятности УВО (менее 25%).

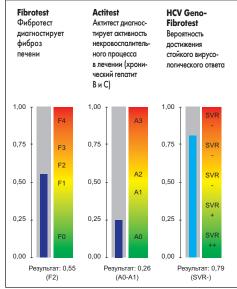


Рис. 1. Результаты Гено-Фибротеста больной И.

Факторами, увеличивающими шансы на получение УВО у этой пациентки, являются женский пол, отсутствие выраженного фиброза (F2 по шкале METAVIR), относительно невысокая вирусная нагрузка. Факторы, снижающие вероятность УВО, более весомы: 1 генотип вируса, неблагоприятный вариант аллеля гена IL28B, возраст пациентки, низкая гистологическая активность гепатита (A0-A1 по шкале METAVIR). Совокупность данных факторов снижает вероятность излечения с 40-45% (среднестатистические данные, полученные по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований) до 21%.

Хотелось бы отметить, что результаты Гено-Фибротеста следует учитывать при принятии решения о ПВТ, но решение о том, лечиться или не лечиться, не должно приниматься исключительно на основе данного исследования.

Например, известно, что развитие быстрого вирусологического ответа на лечение является более значимым прогностическим фактором развития УВО, нежели полиморфизм гена IL28B. Следовательно, не начав лечение, невозможно однозначно определить прогноз терапии. При этом, даже при неблагоприятном прогнозе на излечение решающим в вопросе о терапии будет мнение пациента. Потому врач должен использовать результаты Гено-Фибротеста при обсуждении с больным предположительных выгод и рисков предстоящей терапии. Например, обследуемая пациентка приняла решение о проведении терапии, несмотря на результаты Гено-Фибротеста, поскольку была высокомотивирована на лечение, у нее отсутствовали заболевания других органов и систем, которые могли бы ограничить продолжительность предстоящей жизни, родители больной прожили более 90 лет.

Важнейшей составляющей Гено-Фибротеста являюся Акти- и Фибротест, позволяющие на основании интерпретации упомянутых выше биохимических тестов определить активность и стадию заболевания

и представить их в терминах шкалы METAVIR. Если Гено-Фибротест может быть использован только у больных гепатитом С, то Акти- и Фибротест — у больных вирусным гепатитом В, С, в том числе коинфицированных ВИЧ, с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом.

Необходимо отметить, что Актитест и Фибротест не являются первыми или единственными неинвазивными тестами, отражающими активность и стадию гепатита.

В рутинной практике могут использоваться и более простые, дешевые, однако менее належные в предсказании сталии заболевания неинвазивные тесты. В большинстве своем они основаны на использовании «непрямых» маркеров фиброза - простых лабораторных показателей, характеризующих синтетическую, выделительную, дезинтоксикационную функцию печени (АЛТ, АСТ, альбумин, ГГТП, холестерин, тромбоциты и др.). Кроме того, разработаны тесты, основанные на комбинации «непрямых» и «прямых», или сывороточных маркеров фиброза. Последние представляют собой пролукты синтеза или легралации экстрацеллюлярного матрикса (гиалуроновая кислота (ГК), PIIINP-фрагмент проколлагена а1(III), сывороточный YKL-40, ламинин коллаген IV типа и др.). С одной стороны, определение данных маркеров нельзя назвать рутинным, и выполнение этих тестов производится не в каждой лаборатории. С другой стороны, большинство из этих маркеров неспецифичны для печени и, ввиду ее высоких компенсаторных возможностей,



И.А. Зайцев

наличие ЦП или отсутствие фиброза, однако их способность различать F1 от F2 и F2 от F3 весьма ограничена. Для нас же это является очень важным. У больных, инфицированных 1 генотипом вируса, с персистентно нормальным уровнем трансаминаз и ограниченными материальными возможностями, вопрос о лечении комбинацией линейного интерферона и рибавирина сводится к установлению стадии заболевания. У пациентов со 2 стадией и выше лечение показано, в то время как пациенты с 1 стадией фиброза могут некоторое время не получать терапию. С другой стороны, прогрессия заболевания определяется не только стадией заболевания, но и его активностью. Пациенты, имеющие соответственно A3F2 и A2F3, располагают приблизительно одинаковыми шансами достичь ЦП, что также должно быть учтено при планировании лечения. Вышеперечисленные «простые» тесты отражают лишь выраженность фиброза печени, а не активность гепатита.

Таким образом, совместное применение Актитеста и Фибротеста позволяет решить многие проблемы, связанные с принятием решения о лечении.

Например, у обследованной нами пациентки И. (рис. 1) 2 стадия фиброза печени при минимальной активности гепатита. Известно, что пациентка заразилась гепатитом при гемотрансфузии более 20 лет тому назад. Мягкое течение гепатита обусловило медленную прогрессию заболевания. Скорее всего, и в последующие годы течение заболевания было бы благоприятным, и ожидать развития ЦП по крайней мере в течение ближайших 5 лет, не приходится. Вполне вероятно, что ЦП у этой пациентки при жизни развиться бы не успел, и особенной необходимости в лечении заболевания печени не было. Однако необходимо учесть тот факт, что пациентка мотивирована на лечение. С другой стороны, с возрастом увеличивается риск приобретения сопутствующей патологии. В этом случае сопутствующие заболевания или их терапия могут ускорить прогрессию гепатита в ЦП. В свою очередь гепатит может стать непреодолимым препятствием при лечении некоторых забо-

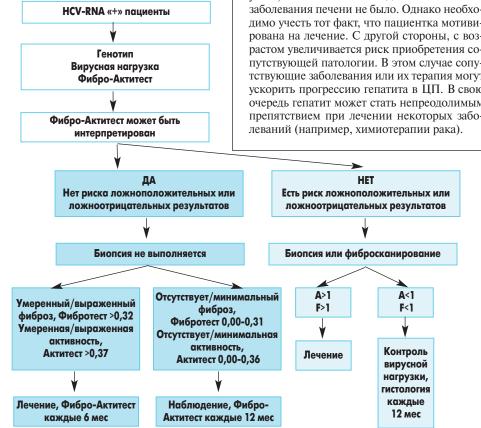


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о тактике ведения больного хроническим гепатитом С в зависимости от результатов Фибротеста

даже у больных ЦП, их количественные значения часто остаются нормальными. Кроме того, они дорогостоящи.

Главная проблема упомянутых тестов — их надежность и воспроизводимость. Все они более или менее хорошо прогнозируют

Предлагаем вариант алгоритма принятия решения о ПВТ, основывающийся на проведении Фибротеста (рис. 2).

Продолжение в следующем номере.



НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР







0 800 50 70 30

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

1147 ФіброТест

1550 грн — 3 дні

1148 ФіброМакс

2070 грн — 3 дні

1197 ГеноФіброТест

2900 грн — 7 днів









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

СКЛАД

1 капсула містить мебеверину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мебеверину гідрохлорид 0,2 г (200 мг); ФОРМА ВИПУСКУ. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мебеверин. Код АТС АОЗА АО4. Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 10 років:

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

Протипоказання.

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

Побічні реакції.

Спостерігаються алергічні реакції, які в основному, але не завжди, обмежуються шкірними проявами (частота не може бути оцінена за наявними даними).

Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

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

Інформацію подано у скороченому вигляді, повна інформація надається у Інструкції до медичного застосування препарату Меверин®.

Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

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

