ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України©®

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Видавничий дім Здоров'я України

№ 3 (45)
вересень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635

Гастроентерологія
Гепатологія
Колопроктологія

Член-корреспондент НАМН Украины

Наталия Харченко

Новости гепатологии 2017

Читайте на сторінці **12**

Доктор медичних наук, професор

Марина Щербиніна

Інтерпретація змін печінкових проб: практичні рекомендації Американської колегії гастроентерологів

Читайте на сторінці **3**

Доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Звягинцева

Токсические поражения печени: современные представления и патогенетическая коррекция

Читайте на сторінці **19**

Доктор медичних наук, професор

Сергій Ткач

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Читайте на сторінці **27**

Доктор медицинских наук

Елена Колесникова

Вирусные циррозы печени: что нового?

Читайте на сторінці **56**

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012) .

Виходить 4 рази на рік

Енерлів®

Знежирені збагачені соєві фосфоліпіди

- ***Жирова дегенерація печінки***
  (у тому числі ураження печінки при діабеті)[1]
- ***Гострі та хронічні гепатити***[1]
- ***Цироз печінки***[1]
- ***Токсичні ураження печінки***[1]
- ***Токсикози вагітності***[1]
- ***Радіаційний синдром***[1]
- ***Перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах***[1]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Енерлів®

ЕНЕРЛІВ® Склад: діюча речовина: 1 капсула м'яка містить знежирених збагачених соєвих фосфоліпідів 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули м'які. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05ВА. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Показання для застосування. Жирова дегенерація печінки (у тому числі ураження печінки при діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикози вагітності, радіаційний синдром. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Частота явищ визначається таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); іноді (≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (неможливо оцінити при наявності доступних даних).
З боку імунної системи: дуже рідко – соєва олія може спричинити алергічні реакції.
З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома – відчуття дискомфорту у шлунку, рідкі випорожнення, діарея, абдомінальний біль, нудота.
З боку шкіри та підшкірної клітковини: частота невідома – екзантема та кропив'янка, петехії, висипання на шкірі, свербіж.
З боку статевих органів та молочних залоз: частота невідома – кровотечі у міжменструальний період.
Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти старше 12 років. Початкова доза становить 2 капсули Енерліву 3 рази на добу, а підтримуюча – 1 капсула 3 рази на добу. Препарат застосовують під час вживання їжі, не розжовують та запивають невеликою кількістю рідини. Рекомендована тривалість лікування становить не менше 3 місяців.
За докладною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Енерлів®, затвердженої наказом МОЗ України №1391 від 22.12.2016 р., РП №UA/5631/01/01.

Інформація про безрецептурний лікарський засіб. Інформація для використання медичними і фармацевтичними спеціалістами.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Енерлів®.

UA_Ener_01-2017_V1_Print. Затверджено до друку 14.03.2017.

Представництво компанії «Берлін Хемі/ А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. **Тел.:** +38 (044) 494 33 88, **факс:** (044) 494 33 89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, **В.М. Гладун**, к. мед. н., Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара

Інтерпретація змін печінкових проб: практичні рекомендації Американської колегії гастроентерологів

М.Б. Щербиніна

В.М. Гладун

Сьогодні неможливо уявити роботу лікаря будь-якої спеціальності без використання методів лабораторної діагностики для встановлення діагнозу та оцінки ефективності проведеного лікування. Відповідно до вимог доказової медицини будь-яке медичне рішення – від діагностики до вибору терапії та визначення прогнозу для хворого – має ґрунтуватися на результатах клініко-лабораторних досліджень. У практичній діяльності лікаря-клініциста дати правильну оцінку результатам аналізів та ефективно її використовувати – найголовніше завдання. Серед найбільш поширених лабораторних тестів – печінкові проби. Клініцисти щодня оцінюють аномальні показники печінкового комплексу – рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та білірубіну в сироватці крові пацієнтів.

Наприкінці 2016 р. Американська колегія гастроентерологів (American College of Gastroenterology – ACG) випустила оновлені рекомендації з біохімічних аналізів крові, результати яких використовують для оцінки стану печінки [1]. Нове керівництво орієнтоване як на гепатологів, так і на лікарів первинної ланки. Це перший такий документ, в якому автори наводять специфічні значення для нормального діапазону рівнів АЛТ та пропонують вживати терміни «печінкові біохімічні аналізи» або «печінкові проби» замість некоректного терміна «показники функції печінки».

Наведемо зведені висновки рекомендацій.

1. Печінкові біохімічні аналізи – АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза та білірубін – є маркерами пошкодження паренхіми печінки, а не функції печінки.

2. Зміни рівнів альбуміну, білірубіну та протромбінового часу є одними із основних показників стану гепатоцелюлярної функції. Вони також можуть бути зумовлені позапечінковими факторами.

3. Лабораторний аналіз рівнів АЛТ, АСТ і лужної фосфатази – досить простий метод діагностики за виконанням.

4. Збільшення рівнів АЛТ і/або АСТ, лужної фосфатази та білірубіну свідчить про наявність гепатоцелюлярного пошкодження, яке потребує потенційної оцінки.

5. Рівень АЛТ – більш специфічний маркер захворювання печінки, ніж рівень АСТ.

6. Підвищений рівень лужної фосфатази печінкового походження супроводжується підвищенням рівня ГГТ, тому за його наявності потрібно провести фракціонування лужної фосфатази.

Таким чином, стандартна комплексна метаболічна печінкова панель містить: показники рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну та альбуміну. Додатково можна замовити протромбіновий час. Зміни рівня сироваткового альбуміну або протромбінового часу пов'язані зі зменшенням маси функціонуючої паренхіми печінки, хоча жодний із цих показників не є специфічним для захворювань печінки (табл.) [1].

Амінотрансферази – ферменти, що каталізують взаємне перетворення амінокислот і α-кетокислот шляхом перенесення аміногрупи. Їх відкрили А.Е. Браунштейн і М.Г. Крицман у 1937 р. Переамінування відбувається за наявності коферменту – фосфопіридоксалю, який є фосфорильованим похідним вітаміну B_6. Амінотрансферази, у тому числі АЛТ і АСТ, є ферментами, які беруть участь у передаванні аміногруп аспартату та аланіну до кетоглутарової кислоти, і маркерами захворювань печінки [2]. АСТ наявна в печінці та інших органах (серцевий м'яз, скелетний м'яз, нирки, мозок та ін.). Натомість АЛТ – переважно в печінці, тому її рівень є більш специфічним маркером пошкодження гепатоциту [3, 4]. Підвищений рівень АСТ за відсутності змін рівня АЛТ вказує на можливі серцеві чи м'язові захворювання.

Лужна фосфатаза – представник групи металопротеїназ цинку – ферментів, які каталізують гідроліз фосфатних ефірів при лужному pH [5]. Цей фермент знаходиться в гепатоцитах на канальній мембрані, а не у клітинах жовчної протоки. Лужна фосфатаза також наявна в кістках, плаценті, кишечнику і нирках. Поза печінкою найбільша її концентрація відмічається у кістках. У практиці враховують те, що у пацієнтів із групою крові 0 і В рівень лужної фосфатази в сироватці може зростати внаслідок вживання жирної їжі через підвищення її рівня в кишечнику [6].

Як правило, рівень лужної фосфатази підвищується внаслідок обструкції жовчних проток через збільшення її канальцевого синтезу з подальшою транслокацією в синусоїд. Підвищений рівень лужної фосфатази є маркером пошкодження печінки [7]. Це відбувається навіть за наявності незначних уражень і нормального рівня сироваткового білірубіну. Для підтвердження печінкового походження лужної фосфатази необхідно виміряти рівень канальцевого ферменту – ГГТ, тобто провести фракціонування лужної фосфатази. Підвищення рівня ферментів, які є більш специфічні для печінки, а саме 5'-нуклеотидази або ГГТ, дозволяє визначити печінкове джерело лужної фосфатази [3]. Ізольоване підвищення рівня ферменту (коли інші результати печінкових тестів – у межах норми) часто відмічається при вогнищевих ураженнях печінки (наприклад, абсцесі, пухлині) або при частковій або інтермітуючій обструкції біліарного тракту. Також ізольовано може бути підвищений рівень лужної фосфатази за відсутності захворювання печінки або біліарного тракту, наприклад, при малігнізації без залучення у процес печінки (бронхогенний рак, лімфома Ходжкіна, нирково-клітинний рак), після споживання жирної їжі (фермент утворюється в тонкому кишечнику), при вагітності (у плаценті), у дітей і підлітків у період росту (через розвиток кісткової тканини) і при хронічній нирковій недостатності (у кишечнику і кістковій тканині). Ізольоване підвищення рівня лужної фосфатази за відсутності симптомів захворювання у літніх людей зазвичай пов'язане з патологією кісток (наприклад, із хворобою Педжета) і не вимагає подальшого дослідження.

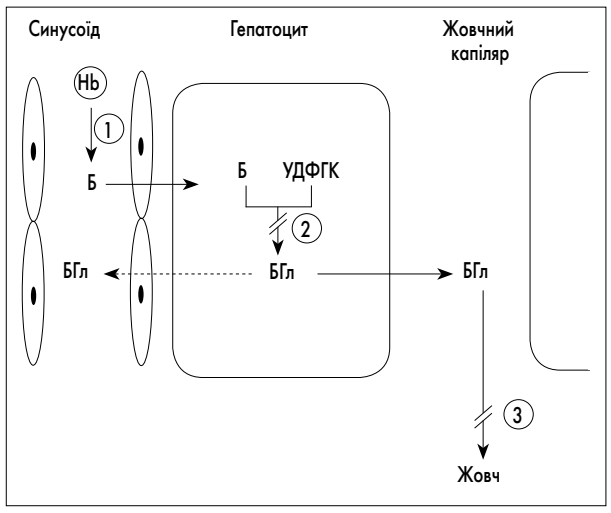

Рис. Схема обміну білірубіну (Б) та білірубін-глюкуроніду (БГл) між кров'ю, гепатоцитами та жовчними капілярами та його порушення при різних типах жовтяниць

(1) гемолітичні жовтяниці – збільшене розщеплення гемоглобіну (Hb); (2) паренхіматозні та ферментативні жовтяниці – порушення кон'югації білірубіну з уридиндифосфоглюкуроновою кислотою (УДФГК); (3) обтураційні жовтяниці – порушення нормального витоку жовчі [8].

Білірубін утворюється у результаті розпаду еритроцитів і переважно циркулює в некон'югованій формі. Він тісно пов'язаний з альбуміном. Некон'югований білірубін не виводиться з організму з сечею. Внаслідок кон'югації білірубіну уридин-5-дифосфат глюкуронілтрансферазою утворюється водорозчинна його форма – кон'югований білірубін, що дозволяє виводити білірубін із жовчю. У товстій кишці він перетворюється бактеріями на уробіліноген, який згодом виводиться з організму з сечею та калом. Відсутність уробіліногену в калі надає йому характерного глинистого кольору за наявності перешкод для жовчовиділення. Некон'югований, або вільний, або непрямий, білірубін визначається за реакцією Ван ден Берга і становить ~70% від загального білірубіну в сироватці крові (рис.). Зазвичай загальний білірубін у сироватці крові <1,1 мг/дл і підвищений прямий білірубін (кон'югований білірубін) вказує на гепатоцелюлярну дисфункцію або холестаз.

Фракціонування загального білірубіну найбільш доцільно проводити за нормальних або майже нормальних рівнів АЛТ, АСТ і лужної фосфатази. Якщо загальний білірубін підвищений, а фракціонування показує підвищення некон'югованого білірубіну, гіпербілірубінемію навряд чи можна пояснити наявністю гепатоцелюлярного захворювання. Підвищення рівня кон'югованого білірубіну характерно для гепатоцелюлярних, холестатичних розладів з обструкцією на рівні жовчної протоки. Саме при цих холестатичних станах прямий білірубін на 60-90% може складатися з іншої

Продовження на стор. 8.

Таблиця. **Інтерпретація стандартної комплексної метаболічної печінкової панелі**

Маркер	Походження та значення	Фізіологічне значення	Вид порушення
Аспартатамінотрансфераза	Мозок, серцевий м'яз, печінка, скелетна мускулатура, нирки, клітини крові, лімфатична система (найбільша активність)	Катаболізує амінокислоти, що дозволяє запустити цикл лимонної кислоти	Гепатоцелюлярне пошкодження
Аланінамінотрансфераза	Печінка (найбільша активність)		
Лужна фосфатаза	Кістки, кишечник, печінка, плацента	Канікулярний ензим, який відіграє важливу роль у біліарній продукції	Холестаз
Гамма-глутамілтранспептидаза	Підвищений рівень одночасно з підвищеним рівнем лужної фосфатази свідчить про гепатоцелюлярне пошкодження	Каталізує транспорт гамма-глутамінових груп із пептидів до інших амінокислот	
Білірубін	Продукт розпаду гема. Може бути оксидованим з утворенням біліверди ну. Один із основних антиоксидантів організму. Підвищення рівня може мати печінкові та екстрапечінкові причини	Один із основних компонентів жовчі	
Альбумін	Синтезується у печінці та надходить із продуктами харчування	Підтримує колоїдно-осмотичний тиск; є багатим і швидко реалізованим резервом білка; транспортний білок	Порушення функції печінки
Протромбіновий час	Показник зовнішнього шляху коагуляції, ступеня насичення вітаміном К. Фактори згортання залежать від печінкового синтезу вітаміну К	Швидкість коагуляції крові по зовнішньому шляху залежить від концентрації VII фактора згортання крові. VII фактор – білок із короткою тривалістю життя, для його синтезу необхідний вітамін К. Жовчні солі, які синтезує печінка, необхідні для поглинання вітаміну К. Внаслідок дефіциту вітаміну К ПТЧ може бути подовжено	

РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого сольового розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодації, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату. Р. п.: № UA/2908/03/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ГАСТРО-НОРМ®

ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ
РОЗУМНА ЦІНА

Р. П.: № UA/1034/01/01 від 22.08.2014 р. до 22.08.2019 р.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат.
Код АТХ A02B X05.
Показання. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинені *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori.*

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність.
Побічні реакції.
З боку травного тракту: випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор, діарея.
З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж.
З боку імунної системи: зрідка — анафілактична реакція.

* Ефективне лікування — згідно з публікацією Г.Д.Фадєєнко, О.В.Колєснікова. Місце вісмуту субцитрату в комплексній терапії пацієнтів з виразковою хворобою, асоційованою з Helicobacter pylori. – Сучасна гастроентерологія, 2015 г., №1(81).
* Розумна ціна — згідно з листом ТОВ «Proxima research» 31.05.2017, вих. № 117.
Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гастро-Норм®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА. Виробники: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139), або ПАТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/8).
Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 12.09.2016 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100 КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ[1]

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ[1]

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ[1]

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг; **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС A05A A02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС A05B. **Показання.** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток. Непрохідність жовчних проток (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура). Часті епізоди печінкових колік. Рентгенконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура. Порушення скоротливості жовчного міхура. Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодезоксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестазі обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею під час лікування урсодезоксихолевою кислотою. Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї. Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів. Під час терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування. Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку. **Діти.** Для розчинення холестеринових жовчних каменів, лікування гастриту з рефлюксом жовчі та симптоматичного лікування ПБЦ. Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсохолу® дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарат у формі суспензії. Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі. Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: [1] Інструкція для медичного застовування препарату УРСОХОЛ®

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

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря

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

Продовження. Початок у № 2 (44), травень 2017 р., стор. 5-6.

Диференційна діагностика внутрішньо- і позапечінкового холестазу в дорослих

Гепатоцелюлярний (внутрішньопечінковий) холестаз
Алкогольний та неалкогольний стеатогепатит
Доброякісні інфільтративні хвороби (амілоїдоз, саркоїдоз)
Лікарсько-індукований холестаз (лікарсько-індуковане ураження печінки, холестатична форма)
Генетичні хвороби (доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестаз 1-3 типу, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз 1-3 типу, внутрішньопечінковий холестаз вагітності, персистуюча печінковоклітинна секреторна недостатність, еритропоетична протопорфірія)
Інфільтрація злоякісним новоутворенням
Вузликова регенеративна гіперплазія
Паранеопластичний холестаз (хвороба Ходжкіна, нирковоклітинна карцинома)
Сепсис
Повне парентеральне харчування
Хвороби судин (синдром Бадда-Кіарі, синдром синусоїдальної обструкції, застійна гепатопатія)
Вірусний гепатит, холестатична форма
Холангіоцелюлярний (біліарний, позапечінковий) холестаз

ПБХ

Первинний склерозуючий холангіт
IgG4-асоційований холангіт
Вторинний склерозуючий холангіт, наприклад, унаслідок холангіолітіазу, ішемії (шок, політравма, перебування у відділенні інтенсивної терапії), телеангіектазії, васкуліту, інфекційних захворювань (СНІД або інший імунодефіцитний стан)
Лікарсько-індукована холангіопатія
Мальформації протокової пластинки: комплекси фон Мейенбурга (біліарні гамартоми), синдром Каролі, застійний фіброз печінки
Хвороба «трансплантат проти хазяїна»
Ідіопатична дуктопенія
Гістіоцитоз із клітинами Лангерганса

Відмінності між ПБХ та ПСХ

Первинний біліарний холангіт	Первинний склерозуючий холангіт
Руйнування міжчасточкових жовчних проток	Облітеруючий фіброз внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток
Поширеність: 0,006-0,4 на 1000	Поширеність: 0,002-0,14 на 1000
Стать: Ж>Ч, 10:1	Стать: Ж<Ч, 1:2-3
Вік початку: 50-60 років	Вік початку: 30-40 років
Куріння підвищує ризик	Куріння знижує ризик
>28 відомих генів ризику	>16 відомих генів ризику
Аутоантитіла (АМА)	Аутоантитіла (ANCA?)
Відомі мішені Т-клітин	Невідомі мішені Т-клітин

Ведення симптомів і позапечінкових проявів ПБХ

Симптоми, асоційовані з ПБХ, можуть значно погіршувати якість життя пацієнтів. На додачу до класичних симптомів (свербіж, сухість шкіри та слизових оболонок, загальна слабкість), пацієнти можуть скаржитися на біль у кістках і суглобах, біль у животі та синдром «неспокійних ніг». Наявність цих та інших симптомів необхідно визначати у пацієнтів, ставлячи їм конкретні запитання.

Свербіж
• Емолієнти та екстракт вівса для зменшення сухості та запалення шкіри
• Холодний душ або ванна (для полегшення свербежу, який з'являється або посилюється внаслідок дії тепла, зокрема, вночі)
• Психологічна допомога пацієнтам зі звичкою до розчухування
• Пошук і виключення можливих алергенів, особливо у пацієнтів з асоційованою гіпереозинофілією або IgE-опосередкованою алергією
• Фармакотерапія: секвестранти жовчних кислот (холестирамін, косевелам; перша лінія терапії), рифампіцин (друга лінія терапії), пероральні опіатні антагоністи (налтрексон, налмефен), селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, габапентин/прегабалін
• Трансплантація печінки

Загальна слабкість і підвищена втомлюваність
• Пошук і корекція асоційованих і альтернативних причин, зокрема анемії, гіпотиреозу і розладів сну
• Копінгові стратегії, зокрема уникання соціальної ізоляції

Сухість шкіри та слизових оболонок
• Залежно від локалізації: емолієнти, препарати штучної сльози або слини, очні краплі пілокарпіну або цевімеліну, вагінальні зволожувачі
• Рекомендована консультація спеціаліста

Остеопороз
• Препарати кальцію + вітамін D
• Бісфосфонати (застосовувати з обережністю у пацієнтів із варикозними вузлами стравоходу)

Мальабсорбція ліпідів
• Препарати жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K)

Гіперліпідемія
• Гіполіпідемічна терапія (статини) у пацієнтів із підвищеним кардіоваскулярним ризиком

Варикозні вузли стравоходу
• Скринінг і ведення відповідно до керівництва Бавено-VI

Гепатоцелюлярна карцинома
• Скринінг у пацієнтів з ознаками цирозу

Стандарти надання медичної допомоги пацієнтам із ПБХ

• З метою виключення холестазу іншої етіології всім пацієнтам із підозрою на ПБХ рекомендовано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини **(стандарт – 90% пацієнтів)**.
• УДХК в дозі 13-15 мг/кг/добу рекомендована як перша лінія терапії всім пацієнтам із ПБХ **(стандарт – 90% пацієнтів, які отримують терапію в адекватній дозі або мають задокументовану непереносимість)**.
• Щоб спростити виявлення пацієнтів із ризиком швидкого прогресування захворювання, після 1 року лікування УДХК рекомендується індивідуалізована стратифікація ризику на підставі біохімічної відповіді **(стандарт – 80% пацієнтів, які отримують терапію УДХК, повинні мати задокументований статус відповіді із зазначенням використаних критеріїв**.
• Для визначення впливу ПБХ на якість життя пацієнтів та призначення відповідних досліджень і лікування всіх хворих необхідно обстежити з метою виявлення можливих симптомів і проявів захворювання, зокрема свербежу, сухості шкіри та слизових оболонок і загальної слабкості **(стандарт – у 90% пацієнтів у медичній карті відмічено наявність або відсутність цих симптомів протягом останнього року)**.
• Щоб збільшити шанси на своєчасну трансплантацію, ведення всіх пацієнтів із рівнем білірубіну >50 мкмоль/л (3 мг/дл) та/або ознаками декомпенсованої хвороби печінки (варикозні кровотечі, асцит, енцефалопатія) необхідно обговорювати з гематологом, залученим до програми трансплантації **(стандарт – 90% випадків, які обговорили упродовж 3 міс після клінічної події, і факт обговорення та вжиті заходи задокументовані)**.
• Для оптимізації профілактики остеопоротичних переломів у всіх пацієнтів із ПБХ слід оцінювати ризик остеопорозу. Лікування і спостереження необхідно здійснювати відповідно до національних рекомендацій **(стандарт – у 80% пацієнтів оцінка ризику охоплює останні 5 років)**.
• Для своєчасної діагностики та призначення обґрунтованого лікування пацієнтам із ПБХ з ознаками аутоімунного гепатиту (АІГ) рекомендується проводити біопсію печінки з експертною клініко-патологічною оцінкою **(стандарт – 90% пацієнтів, яким встановлений діагноз ПБХ з ознаками АІГ, повинні мати діагностичну біопсію печінки із задокументованим клініко-патологічним висновком)**.

Урсохол® – ефективний та доступний препарат для лікування ПБХ

Єдиними препаратами, офіційно схваленими для лікування ПБХ, є жовчні кислоти, а саме урсодезоксихолева кислота (УДХК; перша лінія терапії, рекомендована всім пацієнтам для пожиттєвого прийому) та бетихолева кислота (не зареєстрована в Україні; може бути призначена додатково до УДХК пацієнтам із неадекватною відповіддю або як монотерапія – пацієнтам із непереносимістю УДХК).
УДХК складає 1-3% пулу жовчних кислот і як складова фармакотерапії є домінуючою жовчною кислотою; ступінь насичення жовчі УДХК корелює з покращенням результатів сироваткових печінкових тестів. УДХК – післятранскрипційний секретагог у гепатоцитах і холангіоцитах, стимулює перенос транспортних білків і каналів у їх цільові мембрани шляхом потужних післятранскрипційних сигналів. Цей механізм і залежна від нього секреція HCO_3^-, жовчних кислот, білірубіну та інших холефілів порушується при холестатичних станах. УДХК також чинить цитопротекторну та антиапоптотичну дію на гепато- і холангіоцити. Наявні дані свідчать, що оптимальною є доза 13-15 мг/кг/добу, яку призначають за один прийом або у розділених дозах для покращення переносимості. При ПБХ доза 13-15 мг/кг/добу є більш ефективною, ніж дози 5-7 мг/кг/добу і 23-25 мг/кг/добу.
УДХК має дуже високий профіль безпеки, при застосуванні в рекомендованих дозах побічні ефекти – мінімальні (збільшення маси тіла приблизно на 3 кг упродовж перших 12 міс, стоншення волосся; дуже рідко – діарея і здуття). УДХК не має тератогенного ефекту, її можна безпечно застосовувати під час вагітності та грудного вигодовування.
Для пацієнтів із ПБХ лікування УДХК є життєво необхідним і має тривати якомога довше, зазвичай протягом багатьох років. Ураховуючи хорошу переносимість УДХК, вирішального значення для комплаєнсу набуває вартість терапії. На фармацевтичному ринку України представлені імпортні та вітчизняні препарати УДХК у капсулах і таблетках по 250 мг. Оскільки УДХК є природною сполукою, щодо цієї молекули неправомірно застосовувати поняття «оригінальний» або «генеричний препарат». Зважаючи на необхідність пожиттєвого прийому УДХК для сповільнення прогресування ПБХ, значна різниця у вартості обох упаковок (№ 50 і № 100), безумовно, підвищить прихильність пацієнтів до лікування і, відповідно, позитивно вплине на його результати.

Середньозважені ціни на імпортні та вітчизняні препарати УДХК станом на червень 2017 р.*

Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 257,70
Укрлів®, «Кусум Фарм» (Україна), таблетки 250 мг № 100	744,81
Урсохол®, «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	703,60
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	668,37
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	628,27
Урсохол®, «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	368,32

** Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон»).*

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, **В.М. Гладун**, к. мед. н., Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара

Інтерпретація змін печінкових проб: практичні рекомендації Американської колегії гастроентерологів

Продовження. Початок на стор. 3.

форми білірубіну – дельта-білірубіну. Дельта-білірубін являє собою сполучення кон'югованого білірубіну та альбуміну і має період напіврозпаду, аналогічний альбуміну [3]. Дельта-білірубін пояснює тривалу жовтяницю у пацієнтів після перенесених гепатиту або механічної жовтяниці при відновленні прохідності жовчних шляхів, оскільки його розпад безпосередньо пов'язаний із періодом напіврозпаду альбуміну, який становить 14-21 день. Водночас рівень дельта-білірубіну не підвищується при некон'югованій гіпербілірубінемії.

Маркерами гепатоцелюлярної функції є два показники – альбумін і протромбіновий час. Альбумін – це білок плазми, який синтезується в печінці, його період напіврозпаду становить 3 тижні [4]. Знижений рівень альбуміну (нормальний ≥3,5 г/дл) зазвичай вказує на хворобу печінки тривалістю понад 3 тижні, хоча рівень альбуміну може знизитися при будь-яких серйозних захворюваннях через ефекти цитокінів. Протромбіновий час – значно більш чутливий маркер функції печінки, ніж альбумін, тому що протромбіновий час може бути подовжено у пацієнтів із тяжким захворюванням печінки тривалістю <24 год. Протромбіновий час дозволяє визначити порушення у зовнішньому шляху коагуляції. Це показник тенденції згортання крові факторів I, II, V, VII, IX і X. Оскільки фактори II, VII, IX і X залежать від вітаміну К, то за наявності холестазу, коли вітамін К не поглинається, протромбіновий час подовжується. Крім того, значна гепатоцелюлярна дисфункція може привести до подовження протромбінового часу. Це зазвичай відбувається, доки концентрація факторів згортання не впаде нижче 10% від норми. Як правило, за відсутності захворювання печінки подовження протромбінового часу пов'язане з дефіцитом вітаміну К і/або стеатореєю. Слід зазначити, що протромбіновий час також може бути збільшений при прийомі варфарину, гепарину, а також при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання і гіпотермії.

Інтерпретацію печінкового комплексу неможливо здійснити без встановлених діапазонів нормальних значень біохімічних показників. Однак чітких меж для цих значень не існує. Нормою вважають показники, значення яких перебувають в інтервалі між мінімально і максимально допустимою величиною. Крім того, через використання різних реактивів або технологій абсолютні величини для кожного показника печінкового біохімічного аналізу крові можуть варіювати залежно від того, в якій лабораторії виконано дослідження. У зв'язку з цим основну увагу потрібно приділяти, чи перебуває значення показника в діапазоні від мінімальної до максимальної допустимої величини.

Повертаючись до рекомендацій ACG, наведемо зведені висновки стосовно норм печінкового комплексу.

1. Нормальний рівень АЛТ становить: 29-33 МО/л для чоловіків і 19-25 МО/л для жінок, відхилення показника від діапазону цих значень обов'язково слід оцінювати.

2. Підвищений рівень АЛТ або АСТ, який перевищує верхню межу норми (ВМН) у популяції без ідентифікованих факторів ризику, значно збільшує ризик смерті у зв'язку з захворюваннями печінки.

3. Існує лінійна залежність між рівнем АЛТ та індексом маси тіла (ІМТ), що необхідно враховувати.

4. Нормальний рівень АЛТ не може бути підставою для виключення наявності серйозного захворювання печінки.

5. Рівень АЛТ вищий у чоловіків, ніж у жінок.

6. Діапазони ВМН АЛТ і АСТ можуть різнитися залежно від того, в якій лабораторії виконано дослідження.

7. Лікарі можуть орієнтуватися на діапазони ВМН для лужної фосфатази та білірубіну за місцевими лабораторними даними [1].

Одна з найважливіших змін порівняно з попередніми редакціями рекомендацій полягає в тому, що новий документ містить визначення нормальних рівнів АЛТ. Попередні керівництва ґрунтувалися на значеннях ВМН, які залежно від лабораторії можуть значно варіювати у широкому діапазоні: від 30-40 МО/л в одних установах – до 70-80 МО/л в інших. Отже, згідно з новими рекомендаціями, нормальний діапазон значень рівня АЛТ – 29-33 МО/л для чоловіків і 19-25 МО/л для жінок.

Автори рекомендацій ACG усвідомлюють, що через зниження межі норми ці значення у багатьох людей потраплять у категорію підвищених. Дійсно, у багатьох журналах опубліковані коментарі з побоюваннями, що тепер лікарям доведеться призначати велику кількість аналізів для встановлення причини підвищення значень печінкових показників і це збільшить витрати на діагностичний пошук. Попри це, автори вважають виправданим використання більш низьких відправних точок та сподіваються, що з часом лікарі-практики звикнуть до нових рівнів. Це допоможе ідентифікувати людей із хронічними захворюваннями печінки на ранніх стадіях.

Вказана ВМН для АЛТ була запропонована у масштабному дослідженні за участю 6835 донорів крові з нормальною вірусною серологією та ІМТ 24,9 кг/м^2: до 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок [9]. Проведене у Кореї дослідження, в яке було включено 1105 потенційних донорів печінки з нормальною біопсією печінки, показало, що вік, ІМТ і метаболічні фактори також значимі для рівня АЛТ [10]. Автори дослідження запропонували ВМН для АЛТ – 33 МО/л для чоловіків і 25 МО/л для жінок. На підставі аналізу бази даних Національного обстеження стану здоров'я і харчування (NHANES) 1999-2002 рр. та 2005-2008 рр., виключивши випадки вірусних гепатитів, зловживання алкоголем, діабету, ІМТ >25 або збільшеної окружності талії, за результатами статистичного аналізу розрахували «найбільш правильне» значення ВМН для АЛТ – 29 МО/л для чоловіків і 22 МО/л для жінок [11].

У цілій низці досліджень продемонстровано кореляційний зв'язок між рівнями АЛТ, АСТ та захворюваністю і смертністю. Німецькі дослідники встановили, що у пацієнтів із рівнем АСТ >18 МО/л ризик смертності від усіх причин зріс утричі [12]. У дослідженні, проведеному в Кореї, показано, що порівняно з групою пацієнтів із рівнем АЛТ або АСТ <20 МО/л у групі з показниками 30-39 МО/л відносний ризик (ВР) смертності, пов'язаної з патологією печінки, становив: 9,5 (95% ДІ 7,9-11,5) для АЛТ або 8 (95% ДІ 6,6-9,8) – для АСТ у пацієнтів чоловічої статі і 6,6 (95% ДІ 1,5-25,6) або 8,2 (95% ДІ 8,1-40,4) відповідно – жіночої [13]. Аналогічні результати отримано в американському дослідженні, зокрема, показано, що підвищені рівні АСТ та АЛТ корелюють із більш високою смертністю. Так, стандартизований коефіцієнт смертності (СКС) становив: 1,32 – для пацієнтів із показниками АСТ у 1-2 рази вищими від ВМН (при ВМН: 31 МО/л для чоловіків і жінок), і 1,75 – з показниками АСТ у більше ніж 2 рази вищими від ВМН, та 1,21 – для пацієнтів із показниками АЛТ у 1-2 рази вищими від ВМН (при ВМН: 45 МО/л для чоловіків, 29 МО/л для жінок), і 1,51 – з показниками АСТ у більше ніж 2 рази вищими від ВМН. Для порівняння, СКС при нормальних рівнях АСТ і АЛТ становив 0,95 та 0,61 відповідно [14].

Для оцінки ризику захворюваності та смертності у зв'язку з аномальними тестами печінкових проб використовували результати досліджень баз даних NHANES. В одному з досліджень продемонстровано зростання ризику смертності в 11,2 разу, пов'язаної з захворюваннями печінки, при підвищеному рівні АЛТ (при ВМН: 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок) [15]. Проведено ще один аналіз, в якому встановлено зв'язок між ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та рівнем АЛТ. При цьому показники ризику розвитку цього захворювання були вищими у чоловіків із ВМН для АЛТ >43 МО/л, ніж у жінок із ВМН для АЛТ >30 МО/л. Слід зазначити, що у дослідженні узяли участь пацієнти з підвищеними рівнями АЛТ, не асоційованими із хронічним вірусним гепатитом чи надмірним вживанням алкоголю [16].

У вказаних дослідженнях продемонстровано клінічне значення зміни ВМН показників рівнів АЛТ та АСТ, тому лікарі-практики повинні враховувати ці рекомендації для діагностики захворювань печінки. Необхідність прийняття нових стандартизованих норм рівнів АЛТ та АСТ підтверджують також дослідження, в яких встановлено наявність патології печінки при нормальних показниках печінкових амінотрансфераз. Так, в одному зі звітів у пацієнтів із гепатитом С із нормальним рівнем АЛТ (ВМН <50 МО/л) або майже нормальним (до 4 разів менше від ВМН) був мостоподібний фіброз – у 9% та цироз – у 11% [17]. У когорті пацієнтів із гемохроматозом, із них 32% – із цирозом, у 40% пацієнтів були нормальні рівні АЛТ та АСТ [18]. В іншому дослідженні показано, що рівень АЛТ, який становив 40 МО/л, пов'язаний із високою поширеністю стеатозу печінки в когорті, у пацієнтів якої використовувалась магнітно-резонансна спектрометрія для визначення рівня печінкових тригліцеридів як маркера печінкового стеатозу. У 79% пацієнтів із підвищеним рівнем тригліцеридів у печінці показник АЛТ був <40 МО/л у чоловіків і 31 МО/л у жінок. Додатково зазначимо, що у низці досліджень встановлено лінійний та кореляційний зв'язок рівня АЛТ та ІМТ [19].

Встановлення тісного зв'язку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) із цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, метаболічним синдромом та серцево-судинними захворюваннями стимулювало зростання інтересу до НАЖХП як однієї з актуальних проблем охорони здоров'я. Рівень сироваткової АЛТ запропоновано як маркер наявності НАЖХП, але значення цього показника перебувають у діапазоні, який зараз вважається «нормою» у значній частині досліджень щодо НАЖХП. Подальше дослідження показало, що рівень АЛТ у сироватці є чутливим і точним біомаркером наявності НАЖХП за умови перегляду ВМН для АЛТ та її встановлення на нижчому рівні. При пороговому значенні рівня АЛТ 23 МЕ/л було визначено 94% осіб із НАЖХП у цій серії, при використанні магнітно-резонансної спектроскопії 3 Тесла для кількісного аналізу тригліцеридів печінки [20].

Слід зазначити, що автори рекомендацій ACG пропонують змінити позиції стосовно прийняття клінічних рішень при патології печінки на підставі кратних ВМН для АЛТ (2Х, 3Х ВМН і т.д.), які використовують і досі. На їх переконання, такий підхід призводить до недооцінки патологічних змін у паренхімі печінки. Мета даної настанови – застосовувати саме встановлену ВМН для АЛТ, що підтверджує показаний у дослідженнях зв'язок між рівнем АЛТ і рівнем смертності від захворювань печінки. Однак клінічний підхід та судження залишаються пріоритетом. За наявності у пацієнта ознак й/або симптомів захворювання печінки навіть при нормальних значеннях показників печінкового комплексу необхідно провести діагностичний пошук для виключення цієї патології.

Література

1. Kwo Paul Y. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries / Paul Y. Kwo, MD, FACG, FAASLD, Stanley M. Cohen, MD, FACG, FAASLD and Joseph K. Lim, MD, FACG, FAASLD // Am. J. Gastroenterol advance online publication. – 2016. – 20 December. – P. 1-18. – Режим доступу: 10.1038/ajg.2016.517.
2. Karmen A. Transaminase activity in human blood / A. Karmen, F. Wroblewski, J.S. Ladue // J. Clin. Invest. – 1955. – № 34. – P. 126.
3. Dufour D.R. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests / D.R. Dufour, J.A. Lott, F.S. Nolte et al. // Clin. Chem. – 2000. – № 46. – P. 2027-49.
4. Dufour D.R. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Performance characteristics of laboratory tests / D.R. Dufour, J.A. Lott, F.S. Nolte et al. // Clin. Chem. – 2000. – № 46. – P. 2050-68.
5. Roberts W.M. Variations in the phosphatase activity of the blood in disease / W.M. Roberts // Br. J. Exp. Pathol. 1930; 11: 90-5.
6. Matsushita M. Relationship between the eff ects of a high-fat meal and blood group in determination of alkaline phosphatase activity. / M. Matsushita, T. Komoda // Rinsho Byori. – 2011. – № 59 – P. 923-9.
7. Vroon D.H. Alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase. / M. Matsushita, T. Komoda. In: H.K. Walker, W.D. Hall, J.W. Hurst (eds). // Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Butterworths: Boston, 1990.
8. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський; Допущено Міністерством охорони здоров'я України як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів освіти III-IV рівнів акредитації. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 510.
9. Prati D. Updated defi nitions of healthy ranges forserum alanine aminotransferase levels. / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella et al. // Ann. Intern. Med. – 2002. – № 137. – P. 1-10.
10. Lee J.K. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology / J.K. Lee, J.H. Shim, H.C. Lee et al. // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 1577-83.
11. Ruhl C.E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // Hepatology. – 2012. – № 55. – P. 447-54.
12. Arndt V. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and allcause mortality / V. Arndt, H. Brenner, D. Rothenbacher et al. // Int. Arch. Occup. Environ Health. – 1998. – № 71. – P. 405-12.
13. Kim H.C. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study / H.C. Kim, C.M. Nam, S.H. Jee et al. // Br. Med. J. – 2004. – № 328. – P. 983.
14. Lee T.H. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community / T.H. Lee, W.R. Kim, J.T. Benson et al. // Hepatology. – 2008. – № 47. – P. 880-7.
15. Ruhl C.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // Gastroenterology. – 2009. – № 136 – P. 477-85.
16. Ioannou G.N. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States / G.N. Ioannou, N.S. Weiss, E.J. Boyko et al. // Hepatology. – 2006. – № 43. – P. 1145-51.
17. Nutt A.K. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels / A.K. Nutt, H.A. Hassan, J. Lindsey et al. // Am. J. Med. – 2000. – № 109. – P. 62-4.
18. Niederau C. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis / C. Niederau, R. Fischer, A. Purschel et al. // Gastroenterology. – 1996. – № 110. – P. 1107-19.
19. Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States / J.M. Clark, F.L. Brancati, A.M. Diehl // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – № 98. – P. 960-7.
20. Martin-Rodriguez J.L. Diagnostic accuracy of serum alanine aminotransferase as biomarker for nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in healthy subjects, using 3T MR spectroscopy / J.L. Martin-Rodriguez, J. Gonzalez-Cantero, A. Gonzalez-Cantero, J.P. Arrebola, J.L. Gonzalez-Calvin // Medicine (Baltimore). – 2017. – № 96(17). – P. 6770.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини
С.М. Ткач 27-30

Гастроэнтерологические осложнения ожирения
С.М. Ткач, Л.О. Онищук, Т.В. Чеверда 52-54

Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом
Л.С. Бабінець, У.М. Захарчук. 50

Хроническая мезентериальная ишемия: нюансы диагностики и консервативной терапии
А.Е. Гриднев, Т.Л. Можина 64-65

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Риски и преимущества долгосрочного применения ингибиторов протонной помпы: экспертный обзор и передовые практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации
D.E. Freedberg, L.S. Kim, Y.-X. Yang. 23-26

Билиарная патология в патогенезе ГЭРБ: что рационально взять за основу терапии?
М.Б. Щербинина 43-45

Шляхи покращення ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопразолу
І.Г. Палій, С.В. Заїка, Н.М. Кондратюк 47-49

Роль манометрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в выборе схемы лечения
Ю.М. Степанов. 51

Энтеросорбция сегодня: преимущества препарата Энтеросгель 22

ГЕПАТОЛОГІЯ

Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря 7

Інтерпретація змін печінкових проб: практичні рекомендації Американської колегії гастроентерологів
М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун 3, 8

Новости гепатологии 2017
Н.В. Харченко, В.В. Харченко, И.Н. Скрыпник и др. 12-15

Токсические поражения печени: современные представления и патогенетическая коррекция
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай 19-21

Вирусные циррозы печени: что нового?
Е.В. Колесникова. 56-58

Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени
С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко, Т.Л. Чеверда 60-63

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Практичні підходи до лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті в Україні
С.М. Ткач 10-11

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Ведолізумаб: на шляху до парадигми персоналізованого лікування хворих на виразковий коліт
Р.Дж. Дарт, М.А. Самаан, Н. Пауелл та ін. 16-18

Долгосрочные преимущества месалазина в форме гранул у пациентов с язвенным колитом, достигших ремиссии на кортикостероидах
Г.Р. Лихтенштейн, Г.Л. Гордон, С. Закко и др. 32-33

Язвенный колит: что нового в терминологии, диагностике и лечении?
И.Э. Кушнир. 34-37

Навчальні стратегії щодо підготовки кишечнику до колоноскопії розділеним дозуванням: рандомізоване контрольоване дослідження
А. Андреаллі, С. Паджі, А. Амато та ін. 39-40

Радиочастотная абляция: инновационная методика лечения геморроя – уже в Украине
П.В. Палюра. 41

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Практичні підходи до лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті в Україні

Хронічний панкреатит (ХП) – стан, що характеризується прогресивним і незворотним ураженням як екзокринних, так і ендокринних відділів підшлункової залози (ПЗ), що, зрештою, призводить до вираженої екзокринної та ендокринної недостатності. Протягом останніх десятиліть спостерігається тенденція до неухильного зростання частоти випадків ХП. Цьому сприяє значна поширеність таких основних його причин, як зловживання алкоголем, метаболічні розлади та біліарна патологія. Факторами ризику розвитку ХП також є генетична схильність, обструкція проток ПЗ, гіпертригліцеридемія, гіперкальціємія, аутоімунні порушення. У деяких випадках ХП причину не вдається ідентифікувати – і встановлюють діагноз ідіопатичного панкреатиту. Через свої клінічні прояви, ускладнення і наслідки ХП не тільки супроводжується підвищеною смертністю, а й істотно знижує якість життя хворих.

С.М. Ткач

Основними клінічними проявами ХП є больовий синдром, мальдигестія і цукровий діабет. Біль є найбільш характерним проявом ХП, він може бути надзвичайно різноманітним і домінує у 80-90% хворих. У типових випадках біль локалізується в епігастрії (хоча може відзначатися і дифузний біль у верхньому відділі черевної порожнини) і часто іррадіює в ліве підребер'я та спину. Він може бути нападоподібним, із тривалістю атак від декількох годин до 2-3 діб, постійним, із нападоподібним посиленням, або постійним хронічним, що є характерним для так званих больових ХП. При гіперферментних панкреатитах біль найчастіше є нападоподібним, зазвичай дуже інтенсивним, аж до больового шоку, атаки чітко окреслені, мають зовнішні причини, такі як недотримання дієти, вживання алкоголю, добре купіруються холодом. При гіпоферментних ХП біль найчастіше є постійним або постійним із періодичним посиленням, помірної інтенсивності, загострення нечітко окреслені, холод менш ефективний, біль найчастіше зменшується завдяки прийому спазмолітиків, ненаркотичних або наркотичних аналгетиків. Сильний біль призводить як до втрати апетиту, так і до страху прийому їжі (ситофобії), що зумовлює недостатнє харчування і зменшення маси тіла хворих. Хоча загальна тривалість болю при ХП може бути непередбачуваною, проте загалом з часом ця проблема у більшості пацієнтів зникає і з моменту появи екзокринної та ендокринної недостатності (у середньому через 10 років) біль зменшується або зникає (так зване панкреатичне вигорання).

Причини та патогенез панкреатичного болю є різноманітними. Він може виникати як внаслідок запально-деструктивних змін ПЗ і підвищення тиску в її тканині (розтягнення капсули) і протоковій системі (протокова гіпертензія), так і внаслідок пара- і перипанкреатичного фіброзу з залученням нервових стовбурів, розвитку біліарних стриктур і дуоденостенозу, кіст ПЗ, раку ПЗ, ішемії ПЗ і органів черевної порожнини (абдомінальний ішемічний синдром), соляриту, змін у суміжних органах.

Основні механізми виникнення болю при ХП

- Структурні зміни проток і тканини ПЗ:
  - обструкція/стриктури проток ПЗ;
  - запально-деструктивні зміни паренхіми ПЗ;
  - пара- і перипанкреатичний фіброз;
  - псевдокісти ПЗ
- Тканинна гіпертензія та ішемія ПЗ
- Інтрапанкреатичне ураження нервів
- Підвищення рівня холецистокініну (ХЦК)
- Гіперчутливість вісцеральних нервів або центральної нервової системи (ЦНС)
- Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ)
- Зміни у суміжних органах (пептичні виразки, тромбоз селезінкової вени, обструкція жовчних проток, дуоденостеноз)

Лікування ХП є переважно симптоматичним і спрямоване на усунення основних симптомів: болю, екзокринної та ендокринної недостатності. Терапевтичні стратегії при ХП передбачають утримання від вживання алкоголю і куріння, дотримання дієти, медикаментозне полегшення болю, корекцію екзокринної та ендокринної недостатності, ендоскопічне або хірургічне втручання.

Методи лікування больового синдрому при ХП

- Модифікація способу життя (дієта, відмова від куріння та вживання алкоголю)
- Медикаментозне лікування:
  - аналгетики (ненаркотичні та наркотичні) та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
  - високодозовані або безоболонкові ферментні препарати (ФП);
  - трициклічні антидепресанти (ТЦА) і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС);
  - антиконвульсанти (2-інгібітори);
  - октреотид;
  - інгібітори протонної помпи (ІПП);
  - антиоксиданти
- Невральна блокада / невроліз
- Ендоскопічне лікування
- Хірургічне лікування

Купірування болю при ХП є складним завданням і варіює від медикаментозного лікування (ненаркотичні або наркотичні аналгетики, НПЗП, панкреатичні ферменти, октреотид, антиконвульсанти тощо) до ендоскопічної терапії та хірургічних втручань, що значною мірою залежить від патофізіології болю. Безумовно, перед тим як розпочинати лікування болю, пов'язаного з ХП, потрібно виключити інші можливі супутні причини, такі як наявність псевдокісти, пухлини шлунка або ПЗ, виразки або холелітіазу. Також бажано усунути такі причини ХП, як вживання алкоголю, тютюнопаління та обструкція протоки, або призначити лікування аутоімунного панкреатиту.

У багатьох випадках, особливо за відсутності розширених проток ПЗ і перешкод для відтоку панкреатичного секрету, ефективною є консервативна медикаментозна терапія. Більшість пацієнтів із метою контролю болю потребують прийому аналгетиків, як ненаркотичних (парацетамол, метамізол та ін.), так і наркотичних (трамадол, бупренорфін, пентазоцин, морфін та ін.), і/або НПЗП. Наприклад, у США близько 70% хворих на ХП отримують легкі опіоїди, такі як трамадол, близько 10% – наркотичні засоби (морфін, настоянку опію, трансдермальні форми наркотиків). Знеболювальні засоби необхідно призначати в ефективних дозах із відповідною періодичністю, забезпечивши адекватний моніторинг ниркової, респіраторної та печінкової функції. Застосовуючи медикаментозне лікування, слід враховувати природу болю (постійний або періодичний) та умови лікування (стаціонарне чи амбулаторне).

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, викладеними в багатьох консенсусах, зазвичай для купірування болю при ХП застосовується ступеневий підхід. При цьому першим кроком фармакологічного лікування болю є призначення парацетамолу (за наявності гострого та хронічного болю) і/або НПЗП, у тому числі метамізолу (гострого болю). Тривалого застосування НПЗП і метамізолу (аналгіну) за хронічного панкреатичного болю слід уникати через побічні ефекти. Помірну здатність послаблювати біль при ХП довели $\alpha_2\delta$-інгібітори прегабалін і габапентин, які можна комбінувати з парацетамолом.

Якщо не вдається контролювати біль вказаними засобами, можна перейти до другого рекомендованого кроку – застосування трамадолу. Цей препарат є ефективним для контролю болю, пов'язаного з ХП, і має менше побічних ефектів, ніж опіоїди сильної дії, особливо це стосується перистальтики кишечника. Для тих, хто потребує сильних наркотичних препаратів, доцільно спочатку розглянути можливість призначення додаткового агента. Ці додаткові препарати мають на меті мінімізувати дозу наркотичних аналгетиків, необхідну для контролю болю. Вони включають ТЦА, СІЗЗС, комбіновані інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (дулоксетин) і $\alpha_2\delta$-інгібітори, такі як габапентин або прегабалін. Якщо прегабалін не призначено попередньо, його можна призначити в поєднанні з трамадолом.

Ще одним методом лікування больового синдрому при ХП на цьому етапі є прийом високих доз ФП. Їх раціональне застосування при больовому синдромі ґрунтується на гіпотезі про те, що панкреатичний біль виникає в результаті підвищення секреції ПЗ після прийому їжі, а основним медіатором цього процесу є ХЦК. Як відомо, ХЦК-рилізинг-фактор (ХЦК-РФ) секретується в дванадцятипалій кишці (ДПК) і під час міжтравного періоду руйнується протеолітичними ферментами панкреатичного соку. Після прийому їжі протеолітичні ензими передусім «зайняті» перетравленням харчових білків, що надходять, їхній рівень у просвіті ДПК є низьким, у результаті ХЦК-РФ, що вивільняється в надлишку з дуоденоцитів, стимулює продукцію ХЦК і панкреатичну секрецію, що за наявності внутрішньопротокової та тканинної гіпертензії призводить до появи болю. Коли високі дози протеолітичних ензимів додатково надходять у просвіт ДПК ззовні (у складі ФП), руйнування ХЦК-РФ триває, за механізмом зворотного зв'язку вивільнення ХЦК і секреція ПЗ гальмуються, тиск у протоках і паренхімі органа знижується, зменшується його ішемія, стає меншою напруга капсули, у результаті чого зменшується або усувається больовий синдром.

Більшість досліджень із позитивними результатами було проведено наприкінці 90-х років минулого століття. У них використовувалися високі дози безоболонкових ферментів панкреатину, яких немає у продажу в Україні та більшості країн, але є, наприклад, у США. Крім того, щоб ці ферменти не руйнувалися під впливом кислоти шлункового соку, пацієнти мали обов'язково приймати подвійні дози ІПП. Останніми роками з'явилися дослідження, які свідчать про те, що для купірування болю при ХП можна використовувати також сучасні ФП з ентеросолюбільною оболонкою і високим вмістом протеаз і ліпази, які зазвичай застосовуються для корекції ЗНПЗ, котра розвивається. За даними багатьох дослідників, прийом таблетованого панкреатину в ентеросолюбільній оболонці у хворих на ХП призводить до достовірного купірування больового абдомінального синдрому, до того ж ступінь зменшення болю за результатами проведеного факторного аналізу достовірно залежить від ступеня пригнічення екзокринної функції ПЗ. Зазначеним вище вимогам відповідає препарат Мезим 10 000 і Мезим 20 000 у кишковорозчинних таблетках, що має низку найважливіших переваг над іншими наявними на нашому ринку поліферментними препаратами, а саме низький пороговий рівень pH, що приводить до розчинення ентеросолюбільної оболонки таблеток і забезпечує ранню активацію трипсину (в терміналь-ному відділі ДПК), а також високий вміст ліпази (відповідно, 10 000 ОД і 20 000 ОД) і протеаз (відповідно, 500 ОД і 900 ОД). Вважається, що застосування таких сучасних ФП, як таблетки Мезим форте 10 000 і Мезим форте 20 000, є ефективним приблизно у 30% хворих із больовими формами ХП (передусім із підвищеним рівнем ХЦК). Про це, зокрема, свідчать результати масштабного Північноамериканського панкреатичного дослідження-2 (ПАПД-2), проведеного D.C. Whitcomb, D. Yadav, A. Slivka та співавт. у 2008 році. У ньому взяли участь 1000 пацієнтів із ХП і 695 пацієнтів групи контролю. У цьому

досліджені ФП із протибольовою метою застосовували всього у 363 з 516 (70%) пацієнтів із ХП: як монотерапія – у 263 з 363 (74%) пацієнтів і в комбінації з іншими методами – у 100 з 363 (26%) пацієнтів. Результати дослідження показали, що пацієнти з ХП і перемінним болем вживали ФП удвічі частіше, а пацієнти з постійним і вираженим болем – майже втричі частіше, ніж пацієнти тільки зі ЗНПЗ. Загалом, навіть монотерапія ФП була ефективною в купіруванні болю не менше ніж у 30% хворих на ХП, а при поєднанні з клінічними ознаками ЗНПЗ – у 50% хворих. Згідно з останніми клінічними рекомендаціями Іспанського панкреатологічного клубу, зважаючи на низький профіль токсичності ферментів панкреатину і складність лікування больового синдрому, пацієнтам із ХП, насамперед у тих випадках, коли він поєднується з ознаками ЗНПЗ, рекомендується призначати пробне 2-місячне лікування ФП ex juvantibus і з протибольовою метою.

Ще одним методом протибольового лікування є застосування октреотиду – синтетичного аналога соматостатину. Вважається, що він також пригнічує продукцію ХЦК, секретину і, відповідно, секрецію ПЗ, хоча може чинити й інші ефекти. Октреотид доступний у двох формах: із короткою дією і в формі депо з підшкірним введенням раз на місяць. Зазвичай лікування починається з форми короткої дії з титруванням дози до 50-100 мг тричі на добу з підвищенням дози до 200 мг і т.д. Якщо у пацієнта досягнуто значне полегшення болю завдяки застосуванню форми короткої дії, його переводять на препарат продовженої дії. На жаль, октреотид може пригнічувати функцію острівців Лангерганса, призводити до розвитку гіпоглікемії або погіршення контролю над глікемією у хворих на цукровий діабет. Крім того, препарат може викликати біліарний стаз і утворення жовчних каменів.

Третім кроком у традиційному алгоритмі лікування болю при ХП є використання опіоїдів сильної дії, переважно в рецептурах із контрольованим вивільненням, щоб уникнути швидкого досягнення піка концентрації в плазмі та дії на ЦНС (для запобігання ефекту ейфорії). При цьому дозу слід регулювати відповідно до характеру болю в пацієнта. Якщо лікування опіоїдами сильної дії триває більше 3 міс, у разі виникнення небажаних ефектів або відсутності реальної користі слід розглядати можливість інвазивного (ендоскопічного або хірургічного) лікування. Це також стосується пацієнтів із вираженим больовим синдромом. Деяким пацієнтам доцільно проводити раннє інвазивне лікування, наприклад, у разі обструктивного ХП.

Існують також додаткові лікувальні методики для купірування болю, хоча вони ще недостатньо вивчені та їх ефективність достеменно не відома. Однією з них є застосування антиоксидантів. Гіпотезою, на якій ґрунтується їх використання, є припущення про участь вільних радикалів в ураженні ПЗ. Як антиоксидантне лікування застосовують суміші, що містять селен, вітамін С, β-каротин, вітамін Е і метіонін.

У пацієнтів із відсутністю відповіді на медикаментозну терапію можна застосовувати такі додаткові методи, як інтервенційні процедури (ендоскопічне декомпресійне лікування або блокада/невроліз черевного сплетіння) або хірургічне лікування. Ендоскопічні або хірургічні техніки переважно використовують у пацієнтів із розширеною панкреатичною протокою, в яких найчастіше виявляється тривалий ХП алкогольного генезу.

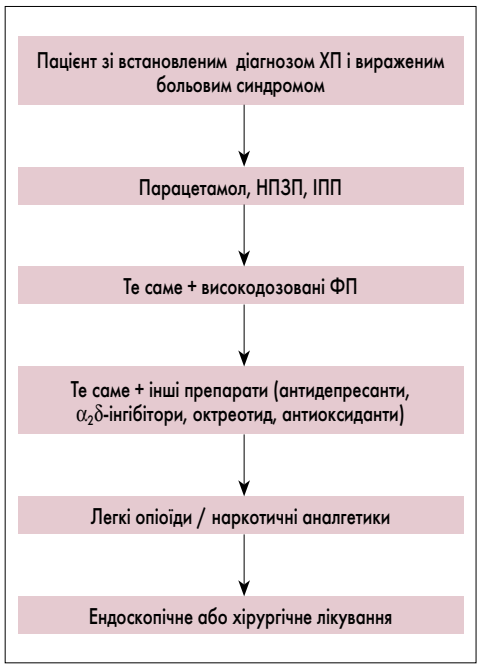

Рис. Алгоритм ступеневої терапії больового синдрому при ХП

Особливості лікування абдомінального больового синдрому при ХП в Україні (рис.) пов'язані з тим, що в нашій країні вкрай важко (або неможливо) таким пацієнтам призначати легкі опіоїди або наркотичні препарати з метою знеболення. Тому на першому етапі ми рекомендуємо застосовувати ненаркотичні аналгетики або НПЗП, бажано селективні інгібітори циклооксигенази-2 (целекоксиб, еторикоксиб). Із метою запобігання негативним ульцерогенним ефектам НПЗП і лікування можливих ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони їх бажано комбінувати з призначенням ІПП у стандартних дозах (пантопразол 40 мг 1 р/добу). За умови недостатньої ефективності рекомендується послідовно додавати високодозовані ФП (Мезим форте 20 000 по 1-2 таблетці 3-4 р/добу на початку їди протягом 2 міс), $\alpha_2\delta$-інгібітори (прегабалін і габапентин – 300-800 мг 2-3 р/добу), ТЦА в малих дозах (амітриптилін – 25-50 мг на добу) або СІЗЗС (циталопрам, пароксетин та ін.), препарати октреотиду. За умови неефективності зазначеного комбінованого лікування слід розглянути можливість застосування легких опіоїдів / наркотичних аналгетиків або інтервенційного лікування.

Насамкінець ще раз підкреслимо, що однією з умов успішного лікування і поліпшення якості життя хворих на ХП є ступеневий підхід до купірування больового синдрому. Купірування болю при ХП є складним завданням і варіює від медикаментозного лікування (НПЗП і аналгетики, ферменти, антиоксиданти, октреотид, антидепресанти тощо) до ендоскопічної терапії та хірургічних втручань. Через велику кількість компонентів патологічного механізму абдомінального болю при ХП монотерапія будь-якими препаратами є недостатньо ефективною. Тільки одночасний вплив одразу на кілька ланок патогенезу є запорукою успіху. Тому за відсутності показань до хірургічного або ендоскопічного лікування для купірування болю при ХП завжди краще застосовувати комбіноване медикаментозне лікування, у тому числі сучасні ферментні препарати, такі як Мезим 10 000 і Мезим 20 000. У пацієнтів із відсутністю відповіді на комбіновану медикаментозну терапію слід розглянути такі додаткові методи лікування, як ендоскопічне або хірургічне лікування.

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

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Олена Терещенко**
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР **Наталія Шумак**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Антон Вовчек**
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР **Ольга Іванько**
ДИЗАЙНЕРИ **Ірина Гарнатко**
Олександр Воробйов
Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**
Інна Головко
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Зоя Маймескул**
Мирослава Табачук
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Ганна Дребот**
Леся Іванченко
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

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

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

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

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 20.09.2017 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, **В.В. Харченко**, д. мед. н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; **И.Н. Скрыпник**, д. мед. н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава; **Т.Д. Звягинцева**, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новости гепатологии 2017

По итогам Международного гепатологического конгресса ILC 2017

19-23 апреля в выставочном центре RAI Amsterdam (г. Амстердам, Нидерланды) состоялись Международный гепатологический конгресс и 52-е заседание Европейской ассоциации по изучению печени (EASL).

В работе конгресса приняли участие 9859 специалистов из 126 стран мира. Наиболее многочисленными были делегации из США (1294 участника), Великобритании (789 представителей), Федеративной Республики Германии (660 специалистов), Италии (537 гостей), Франции (504 участника). От Украины на конгрессе присутствовали 23 представителя медицинских вузов, академий последипломного образования, научно-исследовательских институтов, практического здравоохранения.

19-20 апреля участники конгресса прошли курс последипломного образования «Мультидисциплинарный подход к пациентам с заболеваниями печени», на сессионных заседаниях которого были рассмотрены вопросы декомпенсации цирроза печени (ЦП), алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), холестатических заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Из 2576 заявленных докладов научным комитетом конгресса было отобрано 1734, из них 184 устных и 1550 постерных.

Предлагаем вашему вниманию обзор наиболее интересных выступлений в рамках научной программы этого масштабного мероприятия.

Неалкогольная жировая болезнь печени

A. Sanyal (США) в своем докладе, прозвучавшем на генеральной сессии и церемонии открытия конгресса, утверждал, что именно фиброз, а не показатель по Шкале оценки активности НАЖБП ассоциируется с прогрессированием выраженного неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

У больных с выраженным НАСГ главной причиной прогрессирования заболевания в ЦП является фиброз и его трансформация в динамике (следует принимать во внимание показатель гистологической активности по шкале Ishak выше 4, количество коллагена в печени и индекс фиброза ELF).

I. Pierantonelli (г. Анкона, Италия) представил доклад «Комбинированное влияние слизеразрушающих грамотрицательных бактерий и сниженного количества противомикробных пептидов на инициацию воспаления в жировой ткани и прогрессирование НАЖБП у мышей с дефицитом инфламмасомы NLRP3».

Дефицит инфламмасомы NLRP3 ассоциирован с развитием НАЖБП, однако этот механизм остается не до конца изученным. Было установлено, что комбинация слизеразрушающих грамотрицательных бактерий *Akkermansia* и снижения количества противомикробных пептидов запускает воспаление в жировой ткани и приводит к прогрессированию НАЖБП посредством бактериальной транслокации. В этом исследовании идентифицировали микробиоту, снижающую количество противомикробных пептидов (липополисахаридпродуцирующие протеобактерии рода *Desulfovibrio*), что может стать одним из принципов лечения НАЖБП. При этом наблюдалось снижение экспрессии протеинов зонулин-1 и Е-кадгерин. Оценка факторов, отвечающих за иммунный ответ против интестинальных микроорганизмов, показала наличие генотипзависимой редукции белка RELMβ, которая обеспечивает регуляцию синтеза слизи, в то время как экспрессия антибактериального пептида Ang-4 была ниже у лиц с недостаточностью NLRP3.

Стимулятор растворимой гуанилатциклазы IW-1973 на экспериментальной модели НАСГ у мышей препятствовал развитию стеатоза, воспаления и фиброза **(R. Flores-Costa, г. Барселона, Испания).**

B. Wagner (г. Сан-Диего, США) показал, что агонисты фарнезоидных Х-рецепторов (FXR), характеризующиеся продолжительным системным, а не кратковременным действием в кишечнике, более эффективны при ожирении, индуцированном диетой, и НАСГ у мышей.

Как известно, FXR главным образом активируются природными лигандами, продуцируемыми преимущественно в печени и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). На экспериментальной модели НАСГ, индуцированного диетой и подтвержденного биопсией, терапия с использованием агонистов FXR с продолжительным системным действием оказалась более эффективна, чем лечение агонистами FXR, которые взаимодействуют преимущественно с FXR ЖКТ с кратковременной активностью в печени. Критериями эффективности агонистов FXR было снижение выраженности стеатоза, воспаления и баллонной дегенерации, а также фиброза.

E. Alchera (г. Новара, Италия) сообщил, что стимуляция рецепторов аденозина подтипа А2а предупреждает возникновение ряда процессов, приводящих к т. н. печеночной иммуно- и липотоксичности, а также блокирует развитие НАСГ у мышей, находящихся на метионин-холин дефицитной диете.

Применение агониста А2а-рецепторов CGS-21680 блокирует развитие НАСГ у мышей, содержащихся на метионин-холиндефицитной диете, посредством снижения интенсивности иммунного и воспалительного ответа, а также ингибирует JNK-зависимую липотоксичность, индуцированную интерлейкином (ИЛ)-17. Таким образом, цитопротекторный и иммуномодулирующий эффект агонистов А2а-рецепторов позволяет рассматривать их как перспективное направление в лечении НАСГ.

Изучению механизмов иммунопатогенеза НАСГ у гуманизированных мышей было посвящено выступление **Q. Chen (Сингапур).** Гуманизация мышей проводилась путем пересадки гепатоцитов и функциональных единиц иммунной системы человека. После 20-недельного высококалорийного питания с употреблением фруктозосодержащей питьевой воды у животных были отмечены набор веса, стеатоз, баллонная дистрофия клеток печени, воспаление и фиброз. При анализе фенотипа иммунных клеток периферической крови и печени, а также плазматических цитокинов обнаружены повышение количества Т-клеток памяти (центральных и эффекторных), субпопуляции CD4+, а также доминантный Th1-опосредованный иммунный ответ. В условиях *in vivo* уменьшение количества Т-хелперов CD4+ препятствует развитию фиброза печени и продукции провоспалительных цитокинов, что указывает на роль субпопуляции CD4+ в развитии воспаления и фиброза печени, индуцированных диетой.

По данным **E.J. Lawitz (г. Сан-Антонио, США),** пероральный прием ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы GS-0976 в дозе 20 мг/сут в течение 12 нед пациентами с НАСГ приводит к значительному уменьшению выраженности признаков стеатоза по данным магнитно-резонансной томографии и эластографии, а также снижению уровня неинвазивных маркеров фиброза. Уменьшение выраженности визуальных признаков стеатоза коррелировало с изменениями активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ-глутамилтрансферазы, показателя ELF. Препарат GS-0976 хорошо переносился пациентами, серьезных побочных эффектов зафиксировано не было.

Тема доклада **A.M. Diehl, D. French, R. Xu и соавт. (США)** звучала как «Лечение селонсертибом, ингибитором киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK-1), экспрессия фосфорилирования протеинкиназы p38, маркеры гепатоцеллюлярного апоптоза и некроза у пациентов с НАСГ». Авторы изучали эффективность селонсертиба, ингибитора ASK-1, у пациентов с НАСГ, используя биомаркеры апоптоза, некроза и воспаления, а также определяли экспрессию фосфо-p38 в биоптатах печени. Выявлено, что селонсертиб снижает экспрессию фосфо-p38 и замедляет процессы апоптоза/воспаления у пациентов с НАСГ и фиброзом печени средней и тяжелой степени.

В ходе проведенного **E. Buzzetti, A. Hall, M. Ekstedt и соавт. (Великобритания, Италия, Швеция, Греция)** исследования было установлено, что пропорциональная площадь фиброза, определенная на основании уровня коллагена, является независимым предиктором отсроченного исхода у пациентов с НАЖБП. Представлен новый метод количественной оценки фиброза печени у таких пациентов путем определения пропорциональной площади коллагена в биоптатах печени. Доказано, что использование высокого увеличения при оценке пропорциональной площади фиброза на основе содержания коллагена позволяет обнаруживать перицеллюлярный фиброз. Данное исследование рекомендуется применять в рутинной практике у пациентов с НАЖБП для оценки возможных клинических исходов, связанных с патологией печени.

Продукты метилирования в крови отражают ускоренное, по сравнению с практически здоровыми лицами, эпигенетическое старение у пациентов с НАСГ, считают **R. Loomba, Y. Gindin, Z. Jiang и соавт. (США).** Выявление продуктов метилирования ДНК в крови участников указанного исследования свидетельствует о том, что при НАСГ наблюдается значительное ускорение эпигенетического старения, коррелирующее с содержанием коллагена в печени. Необходимы дальнейшие исследования для определения практической значимости продуктов метилирования ДНК и поиска путей терапевтической коррекции процесса ускоренного старения у пациентов с НАСГ.

Первичный склерозирующий холангит

C. Ponsioen (г. Амстердам, Нидерланды) представил результаты мультицентрового рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность краткосрочного стентирования (КС) и баллонной дилатации (БД) в лечении выраженных стриктур при первичном склерозирующем холангите (ПСХ).

Выраженные стриктуры желчных протоков встречаются примерно у 50% больных ПСХ. Ретроспективные исследования свидетельствуют о более длительном эффекте КС по сравнению с БД. Целью ученых было сравнить эффективность БД и КС у больных ПСХ без ЦП на основании наличия рецидивов на протяжении 2 лет, безопасности каждого из терапевтических подходов и уменьшения выраженности холестаза на протяжении 3 мес. Установлено, что при ПСХ КС не имеет преимуществ перед БД и чаще ассоциируется с такими тяжелыми осложнениями, как панкреатит вследствие проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и гнойный холангит. БД должна рассматриваться как метод выбора лечения у больных ПСХ без предшествующей сфинктеротомии.

Как утверждает **M. Peiseler (г. Гамбург, Германия)**, эндоскопическое лечение у пациентов с ПСХ и установленным ЦП не ассоциировано с увеличением риска развития таких осложнений, как постэндоскопический

панкреатит, холангит, перфорация, кровотечение. Таким образом, наличие ЦП не должно исключать в случае необходимости использование эндоскопического вмешательства. Установлено, что именно оно позволяет достигнуть улучшения показателей щелочной фосфатазы и билирубина у больных без ЦП.

P. Shea (г. Нью-Йорк, США) представил новые данные о вероятной связи у больных ПСХ между изменениями в содержании коллагена в печени на протяжении 96 нед и частотой вариаций хромосомы 5 в области локуса *GDNF*, который ассоциирован с рядом хронических воспалительных и фибротических изменений. Дополнительная характеристика и функциональная оценка гена *GDNF* могут быть очень важны для изучения его роли в развитии ПСХ. Сделан вывод о том, что вариабельность глиального нейротрофного фактора связана с увеличением содержания коллагена в печени у больных ПСХ.

Первичный билиарный холангит

s-Адеметионин улучшает качество жизни и биохимические показатели печени у 18 пациентов с ПБХ (проспективное одноцентровое исследование), которые принимали s-AMe в дозе 1200 мг 2 р/день на фоне базисной терапии в течение 6 мес. При этом у больных отмечалось значительное снижение концентрации билирубина и АсАТ, а также улучшалось качество жизни (E. Wunsch et al., 2017).

Аутоиммунный гепатит

E. De Martin (г. Париж, Франция) подробно остановилась на вопросах лечения и прогноза у пациентов с острым тяжелым аутоиммунным гепатитом. Эта работа является наиболее крупным когортным исследованием с участием 104 пациентов с острым тяжелым аутоиммунным гепатитом, у которых, несмотря на тяжесть состояния, общая выживаемость составляла 90%. Однако ранняя трансплантация печени потребовалась 1/3 больных. Терапия кортикостероидами была эффективна у 66% больных, главным образом у участников с низким уровнем международного нормализованного отношения и лиц, у которых наблюдалось улучшение функций печени на протяжении первых 7 дней лечения.

Хронический вирусный гепатит B и D

H. Wedemeyer (г. Ганновер, Германия) представил результаты II фазы исследования по изучению повышения дозы комбинации лонафарниба с ритонавиром у больных хроническим гепатитом (ХГ) D. Лечение лонафарнибом приводит к снижению уровня рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита D у всех пациентов. Индивидуальный подбор дозы путем ее постепенного повышения позволяет существенно снизить риск развития гастроинтестинальных побочных эффектов, которые часто возникают на фоне длительного перорального приема лонафарниба и ритонавира.

Фармакокинетика, безопасность и противовирусная активность CMX157 (сильнодействующее пролекарство тенофовира), назначаемого в высоких дозах здоровым добровольцам и больным вирусным гепатитом B, стали темой выступления **J. Sullivan-Bolyai (г. Эдисон, США).** CMX157 – безопасный и хорошо переносимый препарат. Его основной механизм действия осуществляется в печени. Системные эффекты CMX157 и его метаболитов оценивались исследователями как низкие, а концентрация действующего вещества в плазме была дозозависимой.

Результаты III фазы клинического исследования, в котором сравнивались эффективность и безопасность терапии тенофовиром алафенамидом (ТАФ) и тенофовира дизопроксила фумаратом (ТДФ) у больных HBeAg-негативным ХГВ на 96-й нед, были представлены в докладе **M. Brunetto (г. Пиза, Италия)**.

ТАФ – современное пролекарство тенофовира, которое более стабильно в плазме и эффективнее осуществляет доставку тенофовира в гепатоциты по сравнению с ТДФ. На 96-й нед наблюдалась выраженная вирусологическая супрессия при использовании обоих веществ, что сопровождалось более существенным снижением уровня АЛТ при лечении ТАФ по сравнению с ТДФ. ТАФ также оказался более безопасным средством в отношении развития костных и ренальных симптомов по сравнению с ТДФ.

G. Papatheodoridis (г. Афины, Греция) ознакомил присутствующих с результатами проспективного исследования DARING-B по приостановке эффективной терапии энтекавиром или тенофовиром у HBeAg-негативных больных ХГВ без развития ЦП.

Было продемонстрировано, что длительная (>4 лет) эффективная терапия энтекавиром и тенофовиром может быть приостановлена без риска для HBeAg-отрицательных больных без ЦП, которые остаются под длительным наблюдением. Несмотря на частые вирусологические рецидивы, большинство пациентов (в основном те, у кого наблюдался фиброз легкой и средней тяжести до лечения) могут не получать терапию по крайней мере в течение первого года. Вероятность рецидива снижается с 6-го месяца после прекращения терапии.

A. Suslov (г. Базель, Швейцария) привел весьма любопытные данные, свидетельствующие о том, что вирус гепатита B не угнетает иммунный ответ печени. Интерфероны (ИФН) и ИФН-стимулированные гены не индуцируются в гепатоцитах при инфекции HBV. Однако они могут быть индуцированы посредством стимуляции поли(1:C) *ex vivo*, что демонстрирует неспособность HBV препятствовать работе сенсорных путей или сигнальной трансдукции. Эти результаты свидетельствуют о том, что HBV не оказывает влияния на иммунный ответ. Это согласуется с гипотезой, что HBV ведет себя как «хитрый» вирус, который не могут идентифицировать рецепторы опознавания паттерна.

L. Salimzadeh (США) представил доклад «Модификация вирусоспецифичных и общих популяций B-клеток при вирусном гепатите B». Был разработан протокол анализа HBsAg-специфичных и общих популяций B-клеток *ex vivo*. Продемонстрировано, что количество HBsAg / HBV ДНК влияет на фенотип общих и HBsAg-специфичных B-клеток, что может улучшить понимание механизмов развития ХГВ.

Анти-HBs были выявлены в супернатанте иммунных клеток субпопуляции CD19+, CD27+, HBsAg-DyLight 550+ и HBsAg-DyLight 650+. На общих и HBsAg-специфичных B-клетках у больных с высоким уровнем HBsAg /HBV ДНК и нормальным уровнем АЛТ наблюдалась более высокая экспрессия маркера регуляции CD39 и более низкая экспрессия маркера активации CD38. Чаще встречались и атипичные B-клетки памяти CD21-CD27-.

A. Schuch (г. Фрайбург, Германия) акцентировал внимание на том, что реактивность HBV-специфических CD8+ T-клеток в блокаде ингибиторных рецепторов (PD1) связана с экспрессией TCF1. Хронические вирусные инфекции приводят к прогрессивному снижению эффекторных функций вирусоспецифических CD8+ T-клеток. Этот феномен получил название «истощение T-клеток» и характеризуется дисрегуляцией функционирования ингибиторных рецепторов (например, PD1). Определено, что истощенные эпитопспецифические CD8+ T-клетки при хронической HBV- и HCV-инфекции являются гетерогенными. У хронических носителей HBsAg наблюдается недостаточность терминальных истощенных субъединиц и высокая экспрессия TCF1. Это коррелирует с расширением блокады PD1 пути, делая TCF1 предикторным маркером ответа на блокаду пути PD1 во время иммунотерапии.

S.G. Lim, W.L. Yang, J. Ngu и соавт. (Сингапур) представили доклад «Терапия переключения (swich) и добавления (add-on) пегинтерферона у пациентов с ХГВ, получающих лечение нуклеозидными аналогами (исследование SWAP)». Ученые представили результаты мультицентрового рандомизированного контролируемого испытания SWAP, где сравнивалась эффективность длительного приема нуклеозидного аналога (НА) и пегинтерферонотерапии (в дополнение к или вместо НА) у пациентов с ХГВ. В группе переключения с НА на пегинтерферон наблюдалась клинически значимая повышенная частота реактивации вируса. Лучшей стратегией лечения указанной когорты пациентов является терапия НА с добавлением пегилированного ИФН.

Результаты проведенного **J. Lim, I. Liou и соавт. (США)** популяционного когортного исследования продемонстрировали, что распространенность остеопороза и переломов у больных ХГВ в 2 раза выше, чем у пациентов без ХГВ, и за период с 2006 по 2015 год обнаружила тенденцию к росту. Авторы подчеркивают, что ведение указанной когорты пациентов должно включать терапию и других, непеченочных, сопутствующих заболеваний.

Хронический вирусный гепатит C

S.O. Sekyere (г. Ганновер, Германия) были представлены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что безинтерфероновая терапия вирусного гепатита C оказывает влияние на растворимые воспалительные компоненты, которые, в свою очередь, могут влиять на иммунный надзор, осуществляемый клетками субпопуляции CD8+ при ГЦК у больных ЦП. Считается, что противовирусная безинтерфероновая терапия HCV улучшает результаты лечения, но не влияет на риск развития ГЦК или даже повышает его. Специфические для ГЦК T-клетки определялись в плазме как у пациентов с ЦП, у которых развилась ГЦК, так и у тех, у кого она не возникла, что свидетельствует об активном иммунном противоопухолевом надзоре при ЦП. Клиренс HCV в результате лечения, вероятно, снизил силу ответа ГЦК-специфичных клеток CD8+, но не CD4+. Больным с HCV рекомендуется проведение скрининговых исследований на наличие ГЦК, несмотря на клиренс HCV.

Вопросам эффективности и безопасности лечения ХГС, вызванного HCV генотипов 1, 2, 4, 5 и 6, и компенсированного ЦП глекапревиром/пибрентасвиром у взрослых уделил внимание **X. Forns (г. Барселона, Испания).** Несмотря на эффективность первого поколения противовирусных препаратов в лечении инфекции HCV, не на все генотипы вируса они действуют одинаково успешно. Для повышения эффективности лечения или сокращения его длительности может потребоваться назначение рибавирина. Устойчивый вирусологический ответ к 12-й нед после комбинированной пероральной терапии ингибитором протеаз глекапревиром и ингибитором протеазы NS5A пибрентасвиром был достигнут у 99,3% больных гепатитом, вызванным HCV генотипов 1, 2, 4, 5 и 6, и компенсированным ЦП, что подтверждает генотипическую эффективность лечения. Терапия больными переносилась хорошо. Побочные эффекты в виде общей слабости и головной боли были слабо выраженными и развивались редко.

V. Barili (г. Парма, Италия) проинформировал о том, что метаболические признаки развития ХГС обнаружены с помощью транскриптомного профилирования вирусоспецифических CD8-клеток в разные стадии HCV. В острой стадии развивающейся хронической инфекции HCV-специфические клетки субпопуляции CD8+ неспособны полноценно покрывать биоэнергетические запросы эффекторных T-клеток и потенцировать митохондриальную активность для компенсации гликолитических нарушений. Для полностью истощенной субпопуляции CD8+ характерен широкий круг транскрипторных дисрегуляций, которые могут возникать вследствие эпигенетического покоя. Таким образом, метаболические и функциональные дефекты T-клеток отражают истощение субпопуляции CD8+ вследствие хронической HCV-инфекции, а некоторые из них могут стать потенциальной целью коррекции терапевтической стратегии.

Результаты работы, проделанной **S. Mauss, A. Pathil и соавт. (Германия)**, нашли отражение в докладе «Долгосрочное наблюдение после терапии HCV-ассоциированного ЦП, не содержащей интерфероны: продолжительное улучшение функции печени – выводы

Продолжение на стр. 14.

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, **В.В. Харченко**, д. мед. н.,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев;
И.Н. Скрыпник, д. мед. н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава;
Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новости гепатологии 2017

По итогам Международного гепатологического конгресса ILC 2017

Продолжение. Начало на стр. 12.

из немецкого регистра гепатита С». Авторы провели масштабный когортный анализ среди пациентов с HCV-ассоциированным ЦП, который показал, что используемая противовирусная терапия эффективна как на стадии компенсации, так и при декомпенсированном течении заболевания. Улучшение функциональных печеночных показателей и уменьшение портальной гипертензии оправдывает назначение противовирусной терапии даже на стадии развития ЦП.

Цирроз печени

M.C. Reichert (г. Хомбург, Германия) представил доклад «Повышенная распространенность вариантов гена *NOD2*, являющихся фактором риска бактериальных инфекций у больных с ЦП, в исследовании INCA».

У пациентов с ЦП распространенность вариантов гена *NOD2*, увеличивающих риск бактериальной инфекции, в два раза выше, чем у здоровых лиц, что указывает на то, что патологическая бактериальная транслокация может рассматриваться как пусковой фактор прогрессирования ЦП. Такие варианты гена *NOD2* ассоциировались с пульмональными и другими бактериальными инфекциями. Наиболее частыми из них были p.R702W и p.G908R. Таким образом, варианты гена *NOD2* могут предрасполагать к возрастанию вероятности широкого спектра бактериальных инфекций на фоне ЦП.

J.H. Sohn (г. Гури, Южная Корея) рассказал о проведенном промежуточном анализе результатов проспективного рандомизированного мультицентрового исследования IIIb фазы, в котором оценивалась эффективность лечения терлипрессином и альбумином у пациентов с ЦП, асцитом, острым повреждением почек и уровнем креатинина крови в пределах 1,5-2,5 мг/дл.

Комбинированное лечение – внутривенное введение терлипрессина в дозе 4 мг/сут (с повышением суточной дозы до 8 мг при уровне креатинина 1,5 мг/дл через 3 дня лечения) и альбумина в дозе 20 г/сут – более эффективно по сравнению с монотерапией альбумином у пациентов с ЦП, асцитом, острым повреждением почек и уровнем креатинина крови в пределах 1,5-2,5 мг/дл. Уровень сывороточного креатинина 1,5 мг/дл может рассматриваться в качестве достоверного маркера для начала комбинированной терапии вазоконстриктором и альбумином.

E. Sola (г. Барселона, Испания) сообщил о результатах рандомизированного мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Оно показало, что у пациентов с ЦП, ожидающих проведения трансплантации, лечение мидодрином в дозе 15-30 мг/сут и альбумином в дозе 40 г/сут в течение 15 дней приводит к незначительному угнетению работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, однако не предупреждает развитие осложнений ЦП и не уменьшает смертность.

Острая печеночная недостаточность

M. Nishikawa (г. Канадзава, Япония) представил результаты наблюдения больных с острой печеночной недостаточностью (ОПН), рандомизированных на 2 группы. 56-дневная выживаемость у пациентов, которым проводился длительный плазмодиализ, была выше, чем у тех, кто находился на традиционном лечении. Однако 28-дневная выживаемость у пациентов обеих групп была сопоставимой.

Метод плазмодиафильтрации имеет преимущества за счет высокого уровня 56-дневной выживаемости больных, простой техники проведения, минимального количества свежезамороженной плазмы по сравнению с традиционной терапией. При этом преимуществ одного метода над другим по результатам улучшения функционального состояния печени отмечено не было.

F.S. Cardoso (г. Лиссабон, Португалия) доложил о результатах мультицентрового когортного исследования пациентов с ОПН, которое проводилось группой по изучению острой печеночной недостаточности США с 1998 по 2016 г. Гипераммониемия была ассоциирована с более высокой вероятностью развития выраженной печеночной энцефалопатии и наступления смерти вследствие неврологических причин. Длительный курс заместительной почечной терапии значительно снижал уровень аммиака в сыворотке крови по сравнению с таковым у больных ОПН, которым он не назначался. Длительная заместительная почечная терапия может быть эффективным дополнением к лечению пациентов с ОПН, гипераммониемией и высоким риском развития внутричерепной гипертензии.

H. Lu (г. Базилдон, Великобритания) подчеркнул, что дисфункция нейтрофилов является предиктором летальности и полиорганной недостаточности при острой декомпенсации ЦП и ОПН на фоне хронической печеночной недостаточности (Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF). Дисфункция нейтрофилов манифестирует в виде повышенной продукции активных форм кислорода, недостаточного фагоцитоза и повышения количества стареющих форм нейтрофилов. Такие показатели являются предикторами полиорганной недостаточности и снижения выживаемости. Нейтрофилы могут рассматриваться как биомаркер для определения риска ухудшения состояния пациента.

Хроническая печеночная недостаточность

Z. Cao (г. Шанхай, Китай) показал, что уровень биомаркеров, свидетельствующих о разрушении гепатоцитов, коррелирует с тяжестью поражения и является предиктором ранней смерти у больных с острой декомпенсацией при наличии/отсутствии ACLF. Наблюдалась достоверная корреляция между уровнями сывороточных маркеров M30 или M65, отражающих выраженность деструкции гепатоцитов, и следующими критериями: тяжестью заболевания печени, наличием выраженной печеночной дисфункции, печеночной или полиорганной недостаточностью, преждевременной смертью. Четкая связь между M30/M65 и преждевременной смертью показывает, что интенсивность лизиса гепатоцитов провоцирует инициацию и прогрессирование ACLF.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Темой доклада **R. Pinyol (г. Барселона, Испания)** стали «Молекулярные предикторы рецидива при профилактике сорафенибом в качестве дополнительной терапии в лечении ГЦК: изучение биомаркеров в исследовании STORM, III фаза».

В испытании BIOSTORM более высокое количество гепатоцитов pERK+ и микрососудистая инвазия оказались независимыми прогностическими факторами развития рецидива. Не наблюдалось мутаций, амплификации генов или ранее установленных предикторов рецидивов, в т. ч. при профилактике сорафенибом. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязи более высокой безрецидивной выживаемости на фоне применения сорафениба с новыми мультигенными факторами.

Концепция терапевтической последовательности у больных ГЦК по результатам мультицентрового когортного исследования была изложена в докладе **A. Vitale (г. Падуя, Италия).**

На основании анализа выживаемости в большом популяционном испытании, проведенном в 2002-2015 гг. среди населения Италии (n=4627) и Тайваня (n=2651), была разработана концепция терапевтической последовательности для каждой стадии ГЦК в рамках прогностической системы ITA.LI.CA.

У пациентов с низкой функциональной активностью по шкале ITA.LI.CA оценка склонности была отрицательной для применения таких методов, как резекция, абляция или трансплантация печени. Только пациенты с печеночной недостаточностью класса С по шкале Чайлд-Пью или PST>2, или показателем по шкале Чайлд-Пью 8-9 баллов и PST=1-2 подходили для проведения трансплантации печени или оптимальной поддерживающей терапии. На всех других стадиях развития опухоли по шкале ITA.LI.CA (0, A, B1, B2, B3) на фоне сохраненной функции печени (функциональный индекс ≤2) наблюдалось четкое распределение длительности средней выживаемости: трансплантация печени (≥120 мес) → резекция печени (24-102 мес) → абляция печени (40-77 мес) → внутриартериальная терапия (18-64 мес) → использование сорафениба (15-25 мес) → оптимальная поддерживающая терапия (5-7 мес).

О проблемах развития и валидизации определения выживаемости для больных ГЦК, которым проводится трансплантация печени (модель Metroticket 2.0), рассказал **C. Sposito (г. Милан, Италия).**

Для определения возможного исхода онкопатологии после проведения трансплантации печени на фоне ГЦК могут использоваться различные параметры. Критерий соотношения концентрации α-фетопротеина к размеру ГЦК является наилучшим для уточнения посттрансплантационных последствий у больных, проживающих в странах Западной Европы и Ближнего Востока. Калькулятор риска доступен на сайте: http://www.hcc-olt-metroticket.org.

В докладе **G. Han (Китай)** шла речь об оптимальных критериях прогнозирования выживаемости пациентов со средней стадией ГЦК, которым проводилось лечение методом трансартериальной хемоэмболизации.

Как известно, риск наступления смерти у больных с ГЦК прямо коррелирует с размерами опухолей и их количеством, в то время как только количество графически приближается к плато. Ранее для оценки прогноза после проведения трансартериальной хемоэмболизации у пациентов с ГЦК использовались т.н. up-to-seven критерии. Затем были разработаны критерии «2 и 7» (Two-and-Seven), согласно которым больные с ГЦК средней стадии классифицируются на субгруппы (субстадии): B1 (количество опухолей (КО) ≤2, размер опухоли (РО) ≤7 см), B2 (КО ≤2, РО >7 см или КО >2, РО ≤7см, но выходящие за пределы Миланских критериев) и B3 (КО >2, РО >7 см) со статистически значимой разницей в периодах выживаемости между пациентами этих групп.

Иммунология печени

P. Hedge, E. Weiss, J. Wan и соавт. (Франция) показали, что функциональные нарушения инвариантных Т-клеток, ассоциированных со слизистыми оболочками (MAIT-клеток), при хронических заболеваниях печени приводят к развитию фиброза. Персистирующее воспаление при хронических заболеваниях печени обусловливает возникновение фиброза вследствие профиброгенной активности MAIT-клеток путем их прямого взаимодействия с миофибробластами. Это было доказано авторами при анализе мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с алкогольным и НАСГ-ассоциированным ЦП, а также в эксперименте на мышах.

Выделение и изучение печеночных клеток-предшественников (HPCs) из печени пациентов с алкогольной болезнью печени позволило **A. Ceulemans, S. Verhulst, M. Van Haele и соавт. (Бельгия)** определить важную роль ИЛ-17А в патогенезе заболевания. Проведя исследование эксплантатов печени пациентов с алкогольным стеатогепатитом, авторы показали, что ИЛ-17А играет важную роль в активации HPCs, повышении интенсивности процессов фиброгенеза и воспаления.

Блокирование рецепторов компонента комплемента 5a (C5AR) у мышей линии C3H/HeJ с мутацией в гене TLR4 значительно замедляет процесс регенерации печени, утверждают **R. Faiyaz, B. Mallard (г. Галвей, Ирландия).** Известно, что после резекции в печени происходит активация сигнальных путей

TLR4 и комплемента, что приводит к запуску процесса регенерации органа. Авторы провели экспериментальные исследования на мышах линии C3H/HeJ с мутацией в гене TLR4 для изучения механизмов, влияющих на процессы регенерации клеток печени, с помощью использования блокаторов C5AR. Результаты исследования показали, что одновременная недостаточность функции TLR4 и комплементарного сигнального пути значительно тормозит регенерацию печени. Таким образом, TLR4 и система комплемента в равной степени влияют на изучаемые процессы.

Результаты исследования **D. Blaya, B. Aguilar-Bravo и соавт. (г. Барселона, Испания)** позволили сделать вывод, что экспрессия микроРНК-155 в воспалительных клетках определяет степень поражения печени. Авторы изучили роль микроРНК-155 при остром и подостром поражении печени алкогольного, вирусного и аутоиммунного генеза, а также смоделировали медикаментозное поражение печени у мышей. Была обнаружена взаимосвязь между уровнем экспрессии микроРНК-155 в гемопоэтических клетках и степенью поражения печени; она может стать потенциальной терапевтической мишенью для предупреждения острого повреждения гепатоцитов.

Трансплантация печени

A. Hofer, M. Verboom, M. Hallensleben и соавт. (г. Бирмингем, Великобритания) установили, что донорспецифические антитела связаны с повышенной воспалительной активностью, массивным фиброзом и повышенной экспрессией транскриптов отторжения при аллотрансплантациях печени с субклиническим отторжением. Во время проведения биопсии часто обнаруживают субклиническое отторжение трансплантата после аллогенной трансплантации печени, которая в большинстве случаев не требует медикаментозного вмешательства. Однако авторы показали, что наличие у таких реципиентов донорспецифических антител способствует развитию воспаления и фиброза в тканях печени. Использование этого маркера позволит выявлять пациентов, нуждающихся в коррекции иммуносупрессивной терапии.

A. Kwong (г. Стенфорд, США) проинформировал, что в США использование трансплантатов печени, полученных у доноров со стеатозом, ежегодно увеличивается, при этом частота развития реакций отторжения минимальна. Окончательное объяснение данной тенденции все еще не найдено, но текущая практика отбора доноров позволяет минимизировать возможные побочные реакции трансплантации пораженной стеатозом печени.

S. Gitto, F.D. Denedetto, N.D. Maria и соавт. (Италия) установили, что первичный НАСГ у реципиентов печени связан с повышением уровня отдаленной 5-летней смертности. Обследовав 194 пациента, авторы выявили, что посттрансплантационное увеличение массы тела и развитие метаболического синдрома ассоциированы с первичными НАСГ и НАЖБП. НАЖБП, в свою очередь, является фактором риска развития атеросклероза, а также внепеченочных злокачественных новообразований. Таким образом, пациентам, перенесшим трансплантацию печени, рекомендуется строгий контроль массы тела с целью профилактики развития НАСГ и НАЖБП.

Группа ученых **L. Nevi, G. Carpino, V. Cardinale и соавт. (Италия – США)** представила новую стратегию улучшения приживления стволовых клеток – предшественников эпителия желчных протоков путем покрытия клеток гиалуроновой кислотой. Эта простая и дешевая процедура повышает эффективность трансплантации стволовых клеток у пациентов с ЦП.

Фиброз и регенерация

R. Bansal, B. Nagorniewicz, G. Storm и соавт. (Нидерланды) разработали новый подход к диагностике и лечению фиброза печени с применением суперпарамагнитных наночастиц оксида железа, покрытых релаксином. В указанном исследовании представлена новая методика доставки релаксина непосредственно к звездчатым клеткам печени, отвечающим за фиброгенез, с помощью суперпарамагнитных наночастиц оксида железа, что может быть использовано как для диагностики, так и для лечения фиброза печени.

Вопросы визуализации кинетики гепатоцеллюлярных аминокислот с помощью масс-спектрометрии стабильных изотопов (Mass Spectrometry Imaging of Stable Isotopes) стали темой выступления **M. Arts, Z. Soons, L.J. Dubois и соавт. (г. Маастрихт, Нидерланды).** Авторы презентовали масс-спектрометрию стабильных изотопов как новый метод исследования распределения и метаболизма гепатоцеллюлярных аминокислот, в частности фенилаланина, в печени.

F. Van Dijk, N. Teekamp, L. Beljaars и соавт. (Нидерланды – Германия – США) представили доклад «Будущее клинического применения таргетной терапии при фиброзе печени: разработка препарата с замедленным высвобождением белковых компонентов». Авторы разработали новую систему доставки лекарственного вещества – полимерные микросферы, содержащие переносчик pPB-HAS и обеспечивающие постепенное высвобождение препарата в течение как минимум 7 дней. Данное испытание открывает реальные перспективы для продолжительного лечения хронических заболеваний печени, таких как фиброз.

Пуринергический рецептор P2X4 регулирует активность фиброгенеза в печени – к такому выводу пришли **C.L. Guilcher, I. Garcin, A. Tebbi (г. Париж, Франция).** Известно, что P2X4-рецепторы представлены как на гепатоцитах, так и на клетках Купфера и миофибробластах. Авторы изучили влияние P2X4-рецепторов на патофизиологию фиброгенеза. Выявлено, что их инактивация защищает печень при хроническом ее поражении, что может стать новой терапевтической целью при фибротических изменениях органа.

Портальная гипертензия и печеночная энцефалопатия

G.L.-H. Wong, R. Kwok, A.J. Hui и соавт. (г. Гонконг, Китай) ознакомили присутствующих с результатами рандомизированного контролируемого исследования по разработке новой стратегии скрининга варикозного расширения вен у пациентов с ЦП с помощью измерения жесткости тканей печени и селезенки. Неинвазивное исследование эластичности печени и селезенки (Liver and Spleen Stiffness Measurement, LSSM) с помощью транзиентной эластографии помогает определить наличие варикоза и не уступает по диагностической ценности инвазивным эндоскопическим методикам. Авторы рекомендуют использовать именно LSSM у пациентов с ЦП для выявления клинически значимого варикозного расширения вен.

На экспериментальной модели **R. Maeso-Diaz, M. Ortega-Ribera, A. Fernandez-Iglesias и соавт. (Испания)** доказали положительный эффект симвастатина при синусоидальных нарушениях микроциркуляции – он уменьшает фиброз и портальную гипертензию у престарелых мышей. Авторы предполагают, что данный препарат может иметь потенциальный терапевтический эффект у возрастных пациентов, страдающих ЦП.

Терапия, подавляющая активность плацентарного фактора роста (Placental growth factor, PIGF), позволяет уменьшить выраженность гепатопульмонального синдрома, индуцированного в эксперименте на животных, – к такому выводу пришли **S. Raevens, A. Paridaens, S. Lefere и соавт. (Бельгия)** в результате исследования, в котором изучалась эффективность применения анти-PIGF терапии в лечении индуцированного у мышей гепатопульмонального синдрома. Было доказано, что анти-PIGF терапия реализует противовоспалительный и антиангиогенный эффекты, а также демонстрирует благоприятный профиль безопасности и может стать эффективной стратегией в лечении гепатопульмонального синдрома у людей.

F.H. de La Tijera, A.I. Servin-Caamano, J.M. Abdo-Francis и соавт. (г. Мехико, Мексика) изучили результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования, в ходе которого оценивалась эффективность лактулозы, L-орнитина-L-аспартата и рифаксимина по сравнению с плацебо в качестве первичной профилактики печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП и кровотечением из варикозно расширенных вен. В ходе испытания были доказаны эффективность и безопасность приема L-орнитина-L-аспартата и рифаксимина с целью профилактики развития печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП, осложненным варикозным кровотечением.

Здоровье общества

Повышенный интерес вызвала у гостей и участников конгресса работа секции, представленной Европейским альянсом здоровья общества. Здесь обсуждались актуальные вопросы, касающиеся проблем формирования в обществе правильного представления о полезных и вредных привычках, в частности влияния факторов риска на здоровье популяции.

Трудно переоценить ту роль, которую в формировании здорового образа жизни нации играют СМИ. Основные вопросы, которые рассматривались на секции, касались ограничения употребления алкоголя и доступа к нему несовершеннолетних, уменьшения в рационе пищи с высоким содержанием жиров, сахара и соли. Были отмечены важность влияния рекламы на выбор качественных продуктов питания, ее роль в демонстрации здорового образа жизни как наиболее целесообразного и правильного для развития современного общества. Подчеркивалось, что необходимо серьезно ограничить не только телевизионную, но и городскую рекламу алкоголя, сладких газированных напитков, чипсов и фастфуда. В качестве доказательств положительного влияния ограничения употребления крепких спиртных напитков были приведены статистические данные о снижении числа случаев дорожно-транспортных происшествий.

Одним из способов формирования «общества здоровых привычек» является увеличение финансирования спортивных мероприятий, борьба с ожирением, убежден профессор **D. O'Shea.** В качестве основы рационального питания рекомендована т.н. средиземноморская диета. Был предложен алгоритм решения маркетинговых вопросов в отношении формирования здоровья общества при поддержке правительства, как это принято в странах с высоким уровнем дохода (модель линейной политики).

Также в рамках форума были представлены следующие интересные факты. **L. Hubers (г. Амстердам, Нидерланды)** показал, что IgG_4 и IgG_1 против аннексина A11 могут играть важную роль в инициации и/или поддержании иммунного ответа при IgG_4-опосредованных заболеваниях билиарного тракта и ПЖ.

O. Murillo-Sauca (г. Наварро, Испания) коснулся вопросов улучшения генной терапии болезни Вильсона. Использование в эксперименте на животных рекомбинантного вектора аденоассоциированного вируса (AAV), несущего на себе разные укороченные белки (варианты T1 и T2 с элиминацией разных фрагментов), под контролем специфического печеночного промоутера болезни Вильсона у мышей, продемонстрировало, что оба фактора уменьшали поражение печени, содержание меди в моче и печени, подтверждая рациональность их использования. Однако если вариант T2 был так же эффективен, как полный белок ATP7B, то T1 продемонстрировал лишь частичный результат. Таким образом, T2 характеризовался более высоким терапевтическим эффектом в сравнении с «диким» типом белка ATP7B.

На конгрессе были представлены рекомендации EASL по лечению острой (фульминантной) печеночной недостаточности, вирусного гепатита B, а также по диагностике и лечению первичного билиарного холангита. EASL и Европейской ассоциацией по гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) подготовлены и представлены клинические рекомендации относительно роли эндоскопии при ПСХ.

Р.Дж. Дарт, відділ гастроентерології, Центр запальних захворювань кишечнику (ЗЗК), госпіталь Св. Томаса, Лабораторія імунологічного моніторингу, Інститут Френсіса Кріка, відділ імунології, інфекційних та запальних захворювань, Лондонський королівський коледж; **М.А. Самаан**, відділ гастроентерології, Центр ЗЗК, госпіталь Св. Томаса; **Н. Пауелл**, відділ гастроентерології, Центр ЗЗК, госпіталь Св. Томаса, відділення експериментальної імунобіології, відділ трансплантації та біології слизових оболонок, Лондонський королівський коледж; **П.М. Ірвінг**, відділ гастроентерології, Центр ЗЗК, госпіталь Св. Томаса, м. Лондон, Велика Британія

Ведолізумаб: на шляху до парадигми персоналізованого лікування хворих на виразковий коліт

Виразковий коліт (ВК) – це хронічне рецидивуюче ідіопатичне запальне захворювання кишечнику (ЗЗК). І хоча етіопатогенез ВК ще потребує докладного вивчення, зараз визнано, що його основою є складна взаємодія між генетичними, мікробними та зовнішніми факторами [1-3]. ВК характеризується прогресуючим перебігом: у багатьох пацієнтів вже під час дебюту захворювання відмічаються тяжкі клінічні симптоми, які згодом полегшуються, однак приблизно у половини з них захворювання поступово прогресує до більш тяжкої форми, що супроводжується поширенням ураження, погіршенням клінічного перебігу або рецидивуючими симптомами [4, 5]. Під час надання спеціалізованої допомоги раннє виявлення на етапі діагностики тих пацієнтів, які належать до груп ризику, є одним із найбільш складних завдань; і незважаючи на те що поширеність уражень слизової оболонки кишечнику, вочевидь, є раннім предиктором потенційної тяжкості перебігу ВК, поки що немає істотного консенсусу щодо його ролі порівняно з іншими чинниками ризику, які визначають несприятливий прогноз [6-8].

Типовий перебіг ВК характеризується тим, що захворювання починається з появи кров'янистої діареї. Пік маніфестації ВК спостерігається на 3 та 4-му десятиріччі життя [9]. Однак до 15% випадків ВК діагностують у людей віком старше 60 років, які становлять значну когорту пацієнтів; враховуючи більшу поширеність у цій популяції поліпрагмазії та супутніх захворювань, у таких пацієнтів затребувані так звані таргетні підходи до лікування, що характеризуються мінімальною кількістю ефектів, за межами їх високоспецифічного впливу [10]. Що стосується географічних особливостей, то показники захворюваності ВК знижуються з півночі на південь та із заходу на схід: при цьому найвища захворюваність реєструється у Північній Америці та Північній Європі, де частота ВК у загальній популяції становить до 0,5%. Одночасно з появою нових даних, котрі свідчать, що захворюваність у регіонах із високою частотою ВК, ймовірно, вже досягла плато, в інших регіонах вона, навпаки, зростає. І це зумовлює те, що проблема ВК стає дедалі більш значущою [11].

Вплив ВК на життя пацієнтів не можна недооцінювати; 73% із них повідомляють про те, що захворювання негативно позначається на їх активності під час дозвілля, дві третини – на їх професійній діяльності, а понад чверть хворих були змушені змінити роботу з цієї причини [12]. Серед низки емоційних, фізичних та соціальних факторів, які впливають на якість життя пацієнтів, саме активність захворювання є основним фактором, що чинить негативний вплив на їх самопочуття [13]. Тому терапевтичні стратегії мають бути націлені на зменшення тягаря хвороби кожної конкретної людини та відновлення якості її життя; до того ж поступово збільшується масив доказів того, що усунення запалення та загоєння слизової оболонки кишечнику дають можливість не лише досягти цих цілей, а й знизити ризик рецидиву захворювання у майбутньому [14]. Відомо, що персистуюче активне захворювання асоціюється з віддаленими ускладненнями, такими як анемія [15], дисфункція кишечнику та підвищений ризик розвитку колоректального раку [16]. Крім того, персистуюче запалення може призводити до розвитку системних побічних ефектів, таких як тромбоемболічні ускладнення [17], також існує ймовірність його самостійного внеску в розвиток серцево-судинних захворювань [18]. Згідно з даними Державної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS), орієнтовна вартість лікування ЗЗК становить ≥700 млн британських фунтів на рік, а за відсутності соціального медичного обслуговування (як, наприклад, у США) ця цифра може бути значно вищою [19, 20]. Окрім цього, витрати, пов'язані з ВК, зростають через значне зниження продуктивності праці окремих осіб унаслідок негативного впливу захворювання на їх здатність виконувати свої обов'язки – і це демонструє його вплив на більш широкі верстви суспільства [21]. Хоча вартість лікування ЗЗК загалом істотно не змінилася протягом 2 років, доступність більшості терапевтичних варіантів змінює структуру цих витрат – від переважання витрат на госпіталізацію та хірургічне втручання до збільшення частки, яку становить вартість лікарських засобів [21].

Найбільш важливе значення для зниження смертності від ВК свого часу мало застосування кортикостероїдів; однак властивий їм несприятливий профіль побічних ефектів та нездатність підтримувати ремісію роблять тривалу терапію цими препаратами неприйнятною [22]. У значної частки пацієнтів контролю захворювання можна досягти на фоні підтримувального лікування препаратами 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) [23], хоча деякі хворі потребують імуномодуляції, яка найчастіше досягається завдяки призначенню азатіоприну [24]. Зараз накопичена істотна доказова база щодо терапії блокаторами фактора некрозу пухлини (ФНП), які підтримують безстероїдну ремісію [25, 26]. Проте як азатіоприн [27], так і блокатори ФНП [28] характеризуються обмеженою ефективністю та несприятливим профілем побічних ефектів. Більше того, хоча зараз у міжнародних керівництвах як варіант лікування рекомендовано інгібітори кальциневріну, їх застосування асоційоване з широким спектром можливих побічних ефектів [29].

У пацієнтів, які не відповідають на лікування або не можуть досягти безстероїдної ремісії на фоні медикаментозної терапії, важливим варіантом лікування є колектомія; незважаючи на останні терапевтичні досягнення, частота виконання колектомії з приводу хронічного активного захворювання істотно не змінюється [30, 31]. Таким чином, потреби пацієнтів із ВК у більш ефективному лікуванні дотепер залишаються незадоволеними.

Нещодавно перелік лікарських засобів, доступних для терапії ВК, доповнив новий препарат – ведолізумаб. Він чинить цілеспрямовану дію на рекрутинг (тобто накопичення у вогнищі запалення) лейкоцитів у кишечнику шляхом блокування α4β7-інтегрину, що зменшує запалення та запобігає рецидиву у пацієнтів із ВК. У цьому огляді подано обґрунтування застосування ведолізумабу при ВК, а також наведено дані щодо його використання у клінічній практиці.

Блокада рекрутингу лімфоцитів: обґрунтування

Фактори, які ініціюють ВК, не є достатньо вивченими. Подальші адаптивні відповіді частково несуть відповідальність за підтримання запалення, доказом чого є накопичення лімфоцитів в ураженому кишечнику [32]. Наївні Т-лімфоцити активуються CD103+дендритними клітинами у периферичних лімфоїдних органах, де вони розпізнають антиген, діляться і дозрівають, тобто визначається їх шлях міграції до кишечнику завдяки реалізації механізму, який залежить від ретиноєвої кислоти [33, 34]. У нормі цей процес, згідно з сучасними уявленнями, має стимулювати формування толерантності та утворення Т-регуляторних клітин, які допомагають підтримувати наявний в кишечнику гомеостаз; однак за умов локального запалення дендритні клітини здійснюють активацію Т-ефекторних відповідей, котрі під дією неадекватного стимулу можуть спричиняти персистуюче запалення [35].

Інтегрин α4β7, на який ведолізумаб чинить цілеспрямований вплив, є рецептором, участь якого необхідна при переміщенні клітин до кишечника [36]. Його експресія не обмежується тільки циркулюючими звичайними Т-клітинами – вона також має місце на В-клітинах, мієлоїдних, лімфоїдних і нетипових γδ Т-клітин вродженого імунітету; всі вони (хоча і менш вивченим чином) мають потенційну здатність посилювати неналежну імунну відповідь [37-39]. Експресія молекули клітинної адгезії типу «адресин» у слизових оболонках (MAdCAM-1) переважно обмежена ендотелієм судин, асоційованих із Пейєровими бляшками та власною пластинкою (*lamina propria*) слизової оболонки кишечнику. MAdCAM-1 є основним лігандом для опосередкованої α4β7 адгезії та захоплення з кровотоку Т-клітин [40-42]. Його експресія стає неконтрольованою при ВК, тому, враховуючи специфічну для кишечнику експресію MAdCAM-1, таргетний підхід до блокади взаємодії між ним та α4β7 можна вважати привабливою терапевтичною стратегією [43].

Інтегрин α4β7 – це гетеродимер; отже, α- та β-субодиниці можуть бути спільними з іншими інтегринами [44]. Наталізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло до α4-субодиниці. Хоча відомо про ефективність наталізумабу при хворобі Крона (ХК) [45], він також блокує й α4β1-інтегрин, запобігаючи міграції лейкоцитів до центральної нервової системи (ЦНС), внаслідок чого можуть виникнути серйозні побічні ефекти [46]. Для порівняння, ведолізумаб чинить таргетну дію на α4β7 гетеродимер, а отже, є специфічним відносно саме тих лейкоцитів, які тропні до кишечнику. Призначення ведолізумабу здоровим нелюдиноподібним приматам призводить до зменшення накопичення β7+ мононуклеарних клітин у тонкій та товстій кишках, а також до реципрокного збільшення кількості циркулюючих β7+ Т-клітин пам'яті [47]. Більше того, оскільки ведолізумаб – селективний відносно шлунково-кишкового тракту (ШКТ), встановлено, що він зв'язується з мононуклеарними клітинами у ШКТ (цей ефект найбільш виражений у тонкій, товстій кишках та шлунку), але не зв'язується з ними поза кишечником, у тому числі в головному мозку, шкірі та легенях [47]. Таким чином, ведолізумаб може відігравати особливу роль у лікуванні тих пацієнтів, у яких небажана або протипоказана системна імуносупресія, що зазвичай досягається завдяки застосуванню стероїдів, імуносупресантів і блокаторів ФНП.

Однак слід зазначити, що головний «гравець» – інтегрин α4β7 – не є унікальним за своєю здатністю спрямовувати лейкоцити до кишечнику. Нещодавно отримані дані свідчать про превалювання CCR9+ Т-клітин та його ліганда CCL25 у власній пластинці запаленої слизової оболонки у хворих на ВК порівняно зі здоровими особами контрольної групи [48]. Нещодавно був опублікований огляд потенційних функцій CCR9 [49]. Однак хоча це питання поки що не вивчали у клінічних дослідженнях за участю хворих на ВК, клінічні результати блокади CCR9 при ХК були неоднозначними [49]. Інші потенційні мішені, такі як GPR15 [50], демонструють потенційну здатність порушувати міграцію лейкоцитів; однак, на відміну від таргетного впливу на α4β7, їх можливе застосування – віддалена перспектива для реальної клінічної практики. У той час як лікування ЗЗК покращувалось завдяки застосуванню препаратів, розроблених для лікування інших патологічних станів, можливо, ведолізумаб матиме більш значущий вплив на здоров'я людини, а здатність ведолізумабу впливати на міграцію Т-лімфоцитів до кишечнику може мати і інші сфери застосування. Зокрема, відомо, що тонка кишка – це і місце локалізації інфекції, і резервуар для ВІЛ; в експериментальній моделі на тваринах продемонстровано, що блокада α4β7 у поєднанні з антиретровірусною терапією (АРТ) дозволяє досягти стійкої вірусологічної відповіді та запобігти вірусному рикошету в разі припинення АРТ [51].

Фармакологія

Ведолізумаб має високу ефективність з точки зору блокади α4β7; застосування однократної дози ведолізумабу через 4 тижні призводило до зв'язування >90% рецепторів на поверхні циркулюючих CD4+CD45RO+ Т-клітин [52]. Фармакокінетичне моделювання, виконане в ході клінічних досліджень ефективності ведолізумабу II та III фази [53], дозволило встановити, що його $T_{1/2}$ становить 25,5 діб (діапазон – 14,6-36 діб; 5%-95% перцентілі). Розподіл препарату найкраще описує двокомпонентна фармакокінетична модель, у якій має місце нелінійна елімінація, регульована насичуваними механізмами, такими як зайнятість рецепторів, а інші ненасичувані механізми відповідають за лінійну елімінацію [53]. Основними клінічними чинниками, які негативно впливають на концентрацію ведолізумабу, є низький сироватковий рівень альбуміну та маса тіла >120 кг [53].

Значний обсяг наших знань про застосування моноклональних антитіл при ВК ґрунтується на досвіді терапії блокаторами ФНП, при якій на клінічну відповідь впливали певні клінічні параметри, рівні препарату та антитіл до препарату (АП) [54]. Хоча АП відіграють значну роль у терапії блокаторами ФПН, їх значення для фармакокінетики ведолізумабу поки що є не з'ясованим. У ранніх дослідженнях високі показники частоти формування АП супроводжувалися відповідями на лікування, аналогічними отриманим при застосуванні плацебо [52]. Однак зі зміною методу виробництва препарату значно зменшилася частота формування АП (зареєстровано у 11% пацієнтів) [55], а об'єднані дані досліджень III фази за участю пацієнтів із ВК (GEMINI 1) і з ХК (GEMINI 2) свідчать про формування АП лише у 16% пацієнтів [56, 57]. Незначна кількість осіб із персистуючими АП і низькі титри АП, виявлені у більшості таких пацієнтів (<1:15), ускладнюють оцінку внеску формування АП у неефективність лікування [55].

Відомо, що комбінована терапія із застосуванням імуномодулятора не тільки зменшує ризик формування АП при терапії блокаторами ФНП, а й може також змінювати фармакокінетику цих антитіл [58, 59]. Однак існують докази того, що імуномодуляція чинить незначний вплив на фармакокінетику ведолізумабу або взагалі не впливає на неї [60]. Кліренс ведолізумабу збільшується на 12% за наявності АП [53], тоді як кліренс інфліксімабу – на 47,1% [54]. Таким чином, хоча АП можуть чинити клінічно значущий вплив на ефективність лікування ведолізумабом, слід бути обережним при спробі екстраполювати дані щодо «поведінки» різних ліків на основі моноклональних антитіл, а, враховуючи відносно низьку імуногенність ведолізмабу, з метою визначення істинного значення АП необхідно провести ґрунтовні дослідження.

Ефективність

Дослідження GEMINI 1

Ефективність застосування ведолізумабу з метою індукції або підтримання ремісії при ВК продемонстровано у ході багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази GEMINI 1, участь у якому взяли понад 800 пацієнтів із 34 країн світу [54]. Його учасники мали активне захворювання середньої тяжкості або тяжке, ураження слизової оболонки кишечнику поширювалося як мінімум на 15 см від ануса; також попереднє лікування у них було неефективне (тобто наявність активного захворювання, відсутність відповіді на лікування або виникнення неприйнятних небажаних явищ) при застосуванні одного або більшої кількості кортикостероїдів, імуносупресивних препаратів (тобто тіопурину) або блокаторів ФНП.

Фаза індукції ремісії

Дослідження GEMINI 1 включало дві когорти індукції ремісії: подвійну сліпу когорту (n=374), рандомізовану для отримання плацебо або ведолізумабу в дозі 300 мг внутрішньовенно (в/в) на 0-му та 2-му тижні, а також відкриту когорту (n=521), сформовану для набору потрібної кількості пацієнтів, котрі відповіли на лікування, з метою забезпечення достатньої статистичної потужності дослідження у фазі підтримання ремісії.

Дослідження GEMINI 1 досягло своєї первинної кінцевої точки у фазі індукції ремісії, продемонструвавши достовірну клінічну відповідь на 6-му тижні лікування у групі терапії порівняно з групою плацебо (47,1% порівняно з 25,5%, p<0,001). Враховуючи збільшення масиву доказів того, що загоєння слизової оболонки кишечнику може бути клінічно значущим [61, 62], його було включено в аналіз як вторинну кінцеву точку. Загоєння слизової оболонки кишечнику, визначене як показник за ендоскопічною субшкалою 0 або 1 бал, достовірно частіше зустрічалося у групі ведолізумабу, ніж у групі плацебо (40,9% порівняно з 24,8%, p=0,001).

Фаза підтримання ремісії

На момент включення у підтримувальну фазу дослідження GEMINI 1 пацієнти, які відповіли на терапію ведолізумабом у фазі індукції ремісії, були повторно рандомізовані для отримання плацебо або ведолізумабу (300 мг в/в), що призначали з 4- або 8-тижневими інтервалами до кінця 52-го тижня дослідження. Всіх пацієнтів, які не відповіли на терапію ведолізумабом у фазі індукції ремісії, переведено на більш інтенсивне лікування з 4-тижневим інтервалом між введеннями препарату; ті пацієнти, які відповіли на призначення плацебо під час фази індукції, продовжували отримувати його і у підтримувальній фазі. Рандомізація пацієнтів була стратифікована залежно від 3 факторів: когорта індукції, супутнє застосування кортикостероїдів та імуносупресивних засобів або попереднє застосування блокаторів ФНП.

Первинною кінцевою точкою у підтримувальній фазі дослідження була клінічна ремісія на 52-му тижні, визначена як показник оцінки за шкалою клініки Мейо 2 бали чи менше (за умови відсутності за жодною субшкалою значення вище 1 балу). Результати підтримувальної фази виявилися так само вражаючими, як і результати фази індукції: на фоні терапії ведолізумабом достовірно більша кількість пацієнтів досягли ремісії порівняно з тими, хто отримував плацебо (41,8% порівняно з 15,9% при застосуванні кожні 8 тижнів ведолізумабу порівняно з плацебо, p<0,001); частота досягнення стійкої клінічної відповіді (як через 6, так і через 52 тижні) становила 56,6% порівняно з 23,8% (p<0,001). На фоні введення ведолізумабу кожні 8 тижнів на 52-му тижні загоєння слизової оболонки кишечнику вдалося досягти у 51,6% пацієнтів порівняно з 19,8% пацієнтів у групі плацебо (p<0,001).

Кокранівський систематичний огляд та метааналіз

Кокранівський систематичний огляд та метааналіз об'єднали дані, отримані у дослідженні GEMINI 1 [56], з даними трьох досліджень III фази, виконаних протягом більш ніж 12-річного періоду [52, 55, 63, 64]. Вони включали дослідження з визначення оптимального режиму дозування, а також дослідження, основною метою яких було отримання даних, що дозволили б глибше зрозуміти аспекти безпеки та фармакологічні властивості ведолізумабу. Аналіз об'єднаних даних підтвердив, що ведолізумаб достовірно переважає плацебо, зменшуючи частоту випадків неможливості досягти ремісії (відносний ризик (ВР) 0,86; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80-0,91), відсутності клінічної відповіді (ВР 0,82; 95% ДІ 0,75-0,91) та недосягнення ендоскопічної ремісії (ВР 0,82; 95% ДІ 0,75-0,91).

Обсерваційні дослідження з вивчення ефективності

Хоча ефективність визначається за показниками досягнення клінічних кінцевих точок у висококонтрольованих умовах клінічного дослідження, зараз зростає розуміння важливості обсерваційних досліджень лікарських засобів, що виконуються в умовах реальної клінічної практики [65, 66]. Враховуючи це, декілька груп експертів із США та Європи опублікували свої дані щодо отриманого ними досвіду застосування ведолізумабу в широкій популяції хворих із ЗЗК для того, щоб доповнити результати, отримані у ході досліджень GEMINI (рис.).

Досвід застосування у США

Клініцисти з Чиказького університету повідомили про досвід лікування 110 пацієнтів із ЗЗК (78 – з ХК та 32 – з ВК) [67]. З метою оцінки ефективності терапії вони застосували Простий клінічний індекс активності коліту (Simple Clinical Colitis Activity Index, SCCAI) [68]: відповідь була визначена як зменшення початкової оцінки на 3 пункти, а ремісія – як значення SCCAI <3 балів. Незважаючи на відносно рефрактерні групи пацієнтів (у більшості пацієнтів із ВК застосування монотерапії блокатором ФНП виявилося неефективним – 47%, а у значної частини хворих спостерігалася неефективність декількох блокаторів ФНП – 19%), проаналізувавши ефективність лікування пацієнтів з активним захворюванням (n=23), вони повідомили про показники клінічної відповіді та досягнення ремісії на 14-му тижні, що становили 52 та 39% відповідно. Загалом встановлено зменшення середнього значення SCCAI з 4,5 балів на 0-му до 2,9 балів на 14-му тижні із подальшим його зниженням до 1,7 балів на 30-му тижні.

В інше дослідження було включено 172 пацієнти (107 – з ХК, 59 – з ВК та 6 – з некласифікованим ЗЗК), проспективна оцінка стану яких проводилась у двох великих академічних центрах м. Бостона [69]. Важливо, що дослідники встановили той факт, що лише 36% пацієнтів, які узяли у ньому участь, відповідали тим критеріям включення, які використовували в дослідженнях GEMINI (вказавши при цьому причини, такі як наявність ілеостоми/колостоми або ілеоанального резервуару як критерію виключення). Ці дані ще більше підкреслюють важливість проведення реальних обсерваційних досліджень. Дослідники, використавши ту саму методологію, що й в дослідженні Чиказької групи, повідомили про показники частоти досягнення клінічної відповіді та ремісії, що становили 54 та 29% відповідно, у 58 пацієнтів, за даними, доступними станом на 14-й тиждень лікування. Крім того, дані щодо використання кортикостероїдів на 14-му тижні продемонстрували частоту досягнення безстероїдної ремісії, що становила 23%.

Група дослідників із Центру ЗЗК Вашингтонського університету здійснила додатковий внесок у розуміння клінічної ефективності ведолізумабу, проаналізувавши її у 102 пролікованих пацієнтів [70]. Проведене обсерваційне дослідження включало як проспективні, так і ретроспективні когорти, а також дозволило отримати певні ендоскопічні дані. З числа пацієнтів із ВК у проспективній когорті, які завершили 14 тижнів лікування, 55% досягли ремісії (частковий показник за бальною шкалою Мейо ≤2 балів за умови відсутності показників за жодною субшкалою вище ніж 1 бал). Ці пацієнти також продемонстрували статистично достовірне покращення показників часткової бальної оцінки за шкалою Мейо на 6-му тижні (–2,6, p=0,002) та на 14-му тижні лікування (–2,9, p=0,0002). Крім того, також у них було досягнуто ендоскопічну відповідь; у 29 пацієнтів із показником оцінки за ендоскопічною субшкалою Мейо 2 (помірна) або 3 (тяжка) бали у початковому стані в 69% випадків спостерігалося загоєння слизової оболонки кишечнику (визначалося як значення оцінки за ендоскопічною субшкалою Мейо 0 або 1 бал).

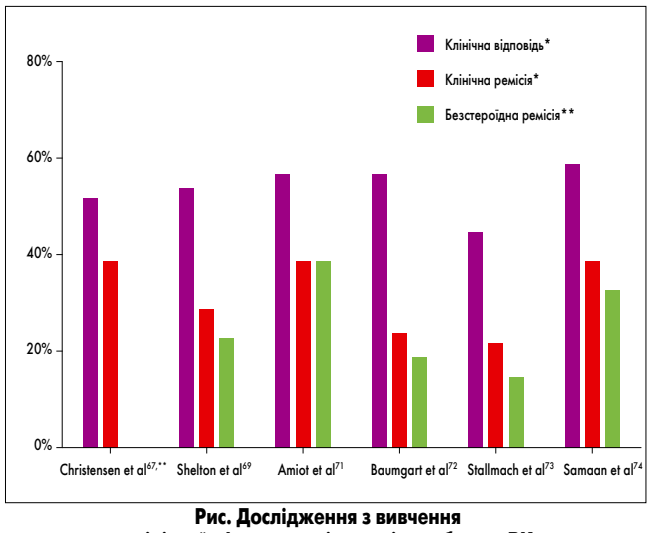

Рис. Дослідження з вивчення клінічної ефективності ведолізумабу при ВК

*Примітки: *На 14-му тижні, **дані щодо безстероїдної ремісії недоступні.*

Європейський досвід

У лютому 2016 р. французька дослідницька група з вивчення підходів до терапії запальних уражень травного тракту GETAID (Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif) надрукувала результати багатоцентрового дослідження за участю 121 пацієнта з ВК, які отримували ведолізумаб у рамках благодійної програми раннього доступу до лікування [71]. Знову таки, ця когорта включала значну частку пацієнтів із рефрактерним захворюванням; 98% пацієнтів вже отримували один блокатор ФНП, а 69% – два препарати цієї групи. Використовуючи визначення кінцевих точок, аналогічні точкам у дослідженні GEMINI 1, на 14-му тижні було повідомлено про частоту досягнення ремісії, що становила 39% (36% – безстероїдна ремісія), та про відповідь на лікування у 57% пацієнтів. Крім того, дослідники вивчили предиктори клінічної ефективності та встановили, що прогностичними факторами досягнення безстероїдної ремісії на 14-му тижні лікування були: клінічна відповідь на 6-му тижні (p<0,001), бальна оцінка за шкалою клініки Мейо >9 балів (p=0,002), рівень С-реактивного білку >20 мг/л (p=0,005), кількість лейкоцитів $>8500\times10^{-9}$/л (p=0,02) та чоловіча стать (p=0,09).

Спираючись на досвід, отриманий групою GETAID, та використавши аналогічну методологію дослідження, Німецький консорціум із вивчення ведолізумабу (German vedolizumab consortium) оприлюднив результати загальнонаціонального когортного дослідження, у ході якого було здійснено проспективний збір даних у когорті із 115 пацієнтів із ВК [72]. Німецькі дослідники повідомили про ефективність препарату, що була аналогічною вказаним результатам: на 14-му тижні лікування показники частоти досягнення відповіді на терапію та частоти ремісії становили 57 та 24% відповідно. Однак при цьому набір предикторів клінічної ефективності, визначений німецькою групою дослідників, відрізнявся від набору в дослідженні групи GETAID. Отримані дані свідчать про те, що активне тютюнопаління або тютюнопаління в анамнезі (p=0,044/0,028) та відсутність попереднього впливу блокаторів ФНП (p=0,023) асоційовані з клінічною ремісією на 14-му тижні. В подальшому ці дані були доповнені результатами тривалого дослідження, в яке включили вибірку пацієнтів з оригінальної когорти, а також додатково набраних осіб [73]. Як і результати на 14-му тижні, що загалом були аналогічні отриманим у раніше зазначених дослідженнях (рис.), результати 1-річного спостереження за 60 пацієнтами із ВК продемонстрували показники частоти досягнення клінічної ремісії та безстероїдної ремісії, які становили 25 та 22% відповідно. Слід зазначити, що відсутність відповіді на лікування на 14-му тижні вказувала на низьку ймовірність досягнення клінічної ремісії на 54-му тижні.

Загалом дані ретроспективного обсерваційного дослідження, отримані у Центрі ЗЗК (Лікарня Гая та Св. Томаса) та у госпіталі Королівського коледжу з використанням вимірювання активності захворювання за індексом SCCAI, продемонстрували ефективність ведолізумабу, яка була аналогічною результатам описаних досліджень [74]. Встановлено зниження клінічної активності захворювання у 23 пацієнтів із ВК: медіана SCCAI зменшилась із початкового значення 6 балів до 4 балів на 14-му тижні (p=0,005) та до 2 балів у 10 пацієнтів, спостереження за якими здійснювалося до 30-го тижня (p=0,023); наслідком цього стало досягнення показника ремісії на 14-му тижні, який становив 39% (33% – безстероїдна ремісія), та відповіді на лікування у 55% пацієнтів. До 30-го тижня ремісія спостерігалася у 50% пацієнтів (у всіх – без застосування кортикостероїдів), а відповідь на лікування – ще у 10%. За даними комбінованого аналізу з включенням пацієнтів із ХК також встановлено значне зниження медіани рівня фекального кальпротектину у початковому стані порівняно зі станом на 14-му тижні лікування (1076 мкг/г порівняно з 476 мкг/г, p=0,010).

Порівняльні дослідження

Сьогодні дані прямих порівняльних досліджень ефективності біологічних препаратів при ВК є недоступними,

Продовження на стор. 18.

Р.Дж. Дарт, відділ гастроентерології, Центр запальних захворювань кишечнику (ЗЗК), госпіталь Св. Томаса, Лабораторія імунологічного моніторингу, Інститут Френсіса Кріка, відділ імунології, інфекційних та запальних захворювань, Лондонський королівський коледж; **М.А. Самаан**, відділ гастроентерології, Центр ЗЗК, госпіталь Св. Томаса; **Н. Пауелл**, відділ гастроентерології, Центр ЗЗК, госпіталь Св. Томаса, відділення експериментальної імунобіології, відділ трансплантації та біології слизових оболонок, Лондонський королівський коледж; **П.М. Ірвінг**, відділ гастроентерології, Центр ЗЗК, госпіталь Св. Томаса, м. Лондон, Велика Британія

Ведолізумаб: на шляху до парадигми персоналізованого лікування хворих на виразковий коліт

Продовження. Початок на стор. 16.

хоча наразі триває активне вивчення цього питання. Наприклад, зараз проводиться пряме порівняльне дослідження ефективності етролізумабу (селективний інгібітор молекули адгезії лейкоцитів, який має механізм дії, аналогічний ведолізумабу) та інфліксімабу в пацієнтів, які раніше не отримували терапію блокаторами ФНП [75].

З огляду на відсутність відповідних даних Danese та співавт. виконали системний метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у яких вивчили застосування біологічних препаратів як терапії, яка має на меті індукцію або підтримання ремісії, у пацієнтів із середньою або вираженою активністю ВК [76]. В аналіз із використанням методів байєсової статистики було включено 8 РКД із вивчення ефективності інфліксімабу, адалімумабу, голімумабу та ведолізумабу. Методологічні розбіжності в дизайні досліджень ускладнювали порівняння цих препаратів при їх застосуванні як підтримувальної терапії; однак у пацієнтів, які раніше не отримували блокаторів ФНП, ефективність ведолізумабу та блокаторів ФНП при їх застосуванні з метою підтримання ремісії загалом була аналогічною.

Однак, як визнають автори, цінність цього типу аналізу обмежена, тому існує необхідність у прямих порівняльних дослідженнях терапевтичних засобів, так само як і в дослідженнях в умовах реальної клінічної практики, предметом яких була б оцінка як клінічної ефективності препаратів, так і властивого їм співвідношення вартість/ефективність.

Аналіз релевантних серій клінічних випадків

У масштабних клінічних дослідженнях не оцінюють користь від застосування ведолізумабу в особливих випадках, таких як запалення резервуару після реконструктивної проктоколектомії та за наявності ілеоанального резервуарного анастомозу. Підгрупа дослідників із Бостонської когорти описала ефекти ведолізумабу у 8 пацієнтів із запаленням резервуару (внаслідок рефрактерного запального процесу в резервуарі або внаслідок ураження резервуару при ХК) [69]. Шість (75%) пацієнтів відповіли на лікування (зниження модифікованого індексу активності запалення резервуару (mPDAI) на 2 бали або більше), а в одного пацієнта (13%) досягнуто ремісії (mPDAI ≤4 бали).

Як відомо, з ВК асоційоване аутоімунне захворювання печінки (АІЗП) – у формі первинного або аутоімунного склерозуючого холангіту (ПСХ та АІСХ). Більше того, **АІЗП пов'язане з аберантною експресією MADCAM-1 на ендотелії печінки** [77] – і саме цим можна обґрунтувати доцільність застосування ведолізумабу в цій клінічній ситуації, а також у лікуванні ПСХ [78].

В одному з досліджень здійснено оцінку лікування ведолізумабом у когорті з 10 хворих на ВК та АІЗП, половині з яких проведено трансплантацію печінки. Клінічна відповідь (зниження SCCAI на 3 бали та більше) на 14-му тижні спостерігалася у 4/10 (40%) пацієнтів, а ремісія (SCCAI <3 балів) – у 1/10 (10%) пацієнтів. Важливо, що у групі пацієнтів, у яких вже здійснювалася імуносупресія, не було отримано даних про те, що терапія ведолізумабом приводить до збільшення частоти інфекційних ускладнень [79], хоча, вочевидь, ця когорта є нечисленною і спостереження за пацієнтами було порівняно незвичайним.

Безпека та переносимість

Дані про безпеку

Як було описано вище, наталізумаб є ефективним препаратом для лікування ХК, а завдяки його здатності запобігати міграції лейкоцитів у ЦНС – і для лікування розсіяного склерозу. На жаль, у незначної кількості пацієнтів його застосування призводило до розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), зумовленої реактивацією вірусу Джона Каннінгема, яка супроводжується катастрофічною неврологічною дегенерацією та може мати фатальні наслідки. Це стало причиною інтенсивної перевірки під час розробки ведолізумабу і зумовило створення всеосяжної програми моніторингу безпеки – RAMP (Оцінка та мінімізація ризику ПМЛ), що передбачає детальний скринінг та моніторинг клінічних ознак неврологічної дисфункції на фоні застосування препарату.

Використовуючи дані про частоту клінічних випадків ПМЛ, асоційованих із застосуванням наталізумабу, можна екстраполювати, що очікувана частота ПМЛ у пацієнтів, котрі отримують лікування ведолізумабом, становитиме приблизно 2,1 випадків на 1000 пацієнтів [80]; однак у рамках реалізації програми RAMP не повідомлялося про жодний випадок цього ускладнення у 2884 хворих, на ЗЗК. Також дотепер не описано жодного випадку ПМЛ на фоні застосування препарату в реальній клінічній практиці. Експериментальні дані демонструють, що, на відміну від наталізумабу, ведолізумаб не запобігає розвитку запальних уражень на моделях розсіяного склерозу у тварин [81] і не впливає на рекрутинг лейкоцитів у ЦНС [82]. Отже, ґрунтуючись на експериментальних даних та даних обсерваційних спостережень за пацієнтами, можна припустити, що ймовірність наявності будь-якої асоціації між терапією ведолізумабом і розвитком ПМЛ є вкрай низькою.

Системні імуносупресивні ефекти ведолізумабу також було оцінено; в 2014 р. Wyant та співавт. виконали дослідження з витонченим дизайном, у якому використовувалася оральна (проти холери) та парентеральна (проти гепатиту В) вакцинація у пацієнтів, які отримували ведолізумаб або плацебо [83]. Як і можна було очікувати, на фоні застосування ведолізумабу спостерігалося послаблення імунних відповідей збоку слизової оболонки (судячи з титрів IgA) на пероральне введення вакцини, але він не чинив ефекту на імунні відповіді на парентеральну вакцинацію. Отримані результати підтвердили, що ця селективна терапія характеризується меншою кількістю системних ефектів.

Дані найбільш масштабного дослідження довгострокової безпеки ведолізумабу були надруковані на початку 2016 р. До нього було включено понад 2800 пацієнтів, які отримували лікування терміном до 5 років включно у рамках 6 клінічних досліджень (два дослідження II фази та чотири дослідження III фази) [84]. Результати цього дослідження підтвердили, що серед хворих, яких лікували ведолізумабом, ризик серйозних опортуністичних інфекцій (4,3/100 пацієнто-років) і частота злоякісних новоутворень (0,1/100 пацієнто-років) порівнянні з відповідними показниками у загальній популяції пацієнтів із ЗЗК. Кишкові інфекції рідко реєструвалися у пацієнтів, які отримували лікування ведолізумабом, і у разі їх виникнення вони зазвичай перебігали у формі неспецифічного гастроентериту. Інші кишкові інфекції, такі як абсцеси ШКТ або періанальної зони, загалом рідше виникали у пацієнтів, які приймали ведолізумаб, ніж у тих, хто отримував плацебо.

Реальні запобіжні заходи

В обсерваційному дослідженні, проведеному Vivio та співавт., небажані явища зареєстровано у 6 пацієнтів із 21 (29%) у проспективній когорті та у 2 із 30 пацієнтів (7%) у ретроспективній когорті [70]. Шість із цих небажаних явищ були пов'язані з посиленням активності ВК, що потребувало хірургічного втручання, тоді як інші два – це були захворювання з фебрильною температурою тіла, які минули без лікування, та епізод кон'юнктивіту. Чиказька група дослідників повідомляла про побічні реакції у 41% пацієнтів, хоча більшість із них мали відносно незначну вираженість або були пов'язані з посиленням активності захворювання. Однак у цьому дослідженні наявне застереження, пов'язане з 4 епізодами інфекції, спричиненої *Clostridium difficile,* серед 110 пролікованих пацієнтів (4%); хоча слід зазначити, що їх зареєстровано у зоні з високою поширеністю *C. difficile.*

Перспективи пацієнтів

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQL), була включена як пошукова кінцева точка в аналіз результатів дослідження GEMINI 1. Її оцінку здійснювали на 6-му, 30-му та 52-му тижні за допомогою опитувальника для пацієнтів із ЗЗК – IBDQ [56]. IBDQ – добре валідований опитувальник, який широко застосовується; чим вища сума бальної оцінки за IBDQ (діапазон – від 0 до 224 балів), тим кращою є якість життя [85]. Збільшення бальної оцінки за IBDQ між початковим станом та станом на 6-му тижні було достовірно більш істотним у пацієнтів, які отримували лікування ведолізумабом, аніж у тих, хто отримував плацебо ($p<0,0001$). Більше того, під час підтримувальної фази лікування відзначалося покращення декількох оцінок HRQL (у тому числі – за IBDQ) порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо, особливо у групах пацієнтів із низькою початковою активністю захворювання або у пацієнтів, які раніше не отримували терапію блокаторами ФНП [86].

З точки зору пацієнта переносимість терапії має вирішальне значення. Цей аспект оцінювали непрямим шляхом в обсерваційній когорті з м. Вашингтона: дослідники встановили, що ведолізумаб загалом добре переноситься, і 90% пацієнтів продовжували лікування до 14-го тижня, а 84% – до 52-го тижня. Інфузійні реакції на введення ведолізумабу виникали відносно рідко, і більшість із них були легкими або помірними та не потребували припинення лікування. Довгострокові дані про безпеку свідчать про їх наявність у менш ніж 5% пацієнтів; при цьому найчастіше повідомляли про такі симптоми, як нудота та головний біль. У переважній більшості випадків (>99%) інфузії не переривали та завершили, незважаючи на реакції [84].

Вивчивши дані 102 пацієнтів із ЗЗК (45 – з ВК, 57 – з ХК), Vivio та співавт. встановили, що показники частоти випадків продовження лікування на 52-му тижні становили 84 та 74% при ВК та ХК відповідно. Це свідчить про те, що більшість пацієнтів загалом добре переносили лікування препаратом [70]. Більше того, досвід, отриманий при застосуванні інфліксимабу, демонструє, що частота випадків відсутності прихильності до схеми введення препарату кожні 8 тижнів при ЗЗК є низькою [87] і може бути ще нижчою, порівняно з частотою, встановленою на фоні підшкірного введення аналогічних препаратів [88].

Персоналізована терапія

Ідентифікація осіб, які мають отримати користь від застосування специфічних видів терапії, є складним завданням, проте її здійснення має першочергову важливість. Ефективне застосування таргетних, тканинно-специфічних засобів терапії потребує більшої концентрації на розумінні механізмів захворювання та може полегшити розробку біомаркерів відповіді на лікування. Наприклад, етролізумаб – інше моноклональне антитіло, що чинить таргетний вплив на міграцію імуноцитів – зв'язується з β7 і у такий спосіб блокує як α4β7, так і інтегрин епітеліального хомінгу $\alpha_E\beta7$. Більш високі рівні початкової експресії гена *ITGAE* (гена, що кодує α_E-інтегрин) та *GZMA* (гранзим А) були асоційовані з відповіддю на етролізумаб у нещодавно виконаному дослідженні II фази [89]. Хоча цей тип даних поки що недоступний щодо ведолізумабу, розуміючи патогенез ВК, можна сподіватися на розробку аналізів, які даватимуть змогу виявляти тих пацієнтів, у яких очікується найбільша користь від таргетної терапії.

Висновок

Позиціонування ведолізумабу в алгоритмах лікування ВК

В ідеалі стратегія лікування ВК має бути адаптована до потреб кожного конкретного пацієнта. Враховуючи відносну неспроможність визначити прогноз захворювання на момент його дебюту, згідно з рекомендаціями Європейської організації з вивчення ХК та ВК, при виборі варіанта лікування слід брати до уваги декілька факторів [29]. Слід враховувати активність та поширеність захворювання, частоту рецидивів та ступінь їх тяжкості, а також вплив попередніх видів лікування. Крім цього, слід розглянути відносні ризики та переваги різних стратегій лікування. Вибір препарату для першої лінії біологічної терапії, виходячи з його механізму дії при ВК, сьогодні викликає значний інтерес. Однак через відсутність даних прямих порівнянь вибір терапії зводиться до комбінованої оцінки клінічної ситуації та вибору самого пацієнта. Плюси та мінуси у кожній конкретній клінічній ситуації, вочевидь, має оцінювати мультидисциплінарна команда фахівців із лікування ЗЗК. Ми, зокрема, розглядаємо всі релевантні аспекти конкретних клінічних випадків [90], які включають специфічні для ЗЗК фактори, такі як позакишкові прояви або періанальне захворювання (у випадках можливої переваги блокаторів ФНП), а також супутню патологію, таку як схильність або наявність у анамнезі злоякісного новоутворення чи інфекції (у випадку можливої переваги ведолізумабу). Крім того, може виникнути потреба у врахуванні таких практичних факторів, як побажання пацієнта щодо шляху введення препарату та здатність контролювати тиск у інфузійному пакеті.

Таким чином, ведолізумаб – це ефективний препарат для терапії ВК. Враховуючи це, слід сконцентрувати увагу на визначенні його позиції у терапевтичній ніші, яка продовжує розширюватися, а також на пошуку біомаркерів відповіді на терапію. Це сприятиме реалізації персоналізованого підходу до лікування, котрий належить застосовувати у XXI сторіччі.

Clinical and Experimental Gastroenterology 2017: 10 57-66
Стаття друкується у скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Переклала з англ. ***Олена Терещенко***

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/EYV/0917/0050

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, **А.И. Чернобай**, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Токсические поражения печени: современные представления и патогенетическая коррекция

Храни премного печень – от нее всех органов зависит бытие.
Запомни: в ней основа всех основ, здоров дух печени – и организм здоров
Абу Али ибн Сина (Авицена)

Т.Д. Звягинцева

Хронические заболевания печени (ХЗП) являются весьма распространенной патологией. Кроме достаточно известных факторов риска развития ХЗП, таких как вирусы, генетические, иммунные, метаболические нарушения, все большее внимание уделяется взаимосвязи между патологией печени и факторами окружающей среды.
Наряду с химическими веществами, оказывающими токсическое действие на ткань печени, особое место занимают алкоголь и лекарственные средства, с которыми человек контактирует чаще, чем с химическими агентами, а также курение (сигаретный дым).

Алкогольная болезнь печени является одним из наиболее серьезных последствий хронического злоупотребления алкоголем. Цирроз печени как кульминация болезни – одна из ведущих причин смерти в западных странах. В США до 48% случаев летального исхода при циррозе печени обусловлены алкогольной этиологией заболевания. Ежегодно от заболеваний печени, вызванных алкоголем, в развитых странах Запада умирает около 2 млн человек.

Основным токсическим продуктом метаболизма этанола является ацетальдегид, который играет ключевую роль в повреждении печени. Вступая напрямую в химическую связь с целым рядом внутриклеточных компонентов, прежде всего белками, нарушая их функции и образуя новые молекулы с антигенными свойствами (малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненал и др.), он способствует иммуно-опосредованному поражению печени. В процессе образования и утилизации ацетальдегида происходит восстановление никотинамиддинуклеотида (NAD в NADH), что приводит к выраженному нарушению метаболизма жиров и углеводов, накоплению в клетках печени триглицеридов и развитию стеатоза. Кроме того, ацетальдегид является одним из факторов, активирующих звездчатые клетки, которые играют основную роль в процессе фиброгенеза в печени.

Важнейший фактор токсичности этанола – развитие окислительного стресса, который обусловлен повышенным образованием в печени свободнорадикальных молекул и снижением ее антиоксидантного потенциала. Активация микросомальной этанолокислительной системы, преимущественно цитохрома P450-2E 1, приводит к синтезу большого количества различных активных форм кислорода (супероксида кислорода, перекиси водорода и др.). Свободные радикалы вызывают перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот и липопротеидов, составляющих основу мембраны клеток, повреждают митохондрии клеток, нарушая перенос электронов в дыхательной цепи. Это, в свою очередь, приводит к гибели клеток печени или их повышенной чувствительности к повреждению, индуцированному цитокинами. Значительная утилизация глутатиона в условиях окислительного стресса, а также подавление алкоголем его синтеза существенно снижают антиоксидантный потенциал печени.

Таким образом, метаболизм этанола в печени генерирует реактивные виды кислорода и вызывает перекисное окисление липидов, истощение митохондриального глутатиона и S-аденозилметионина, приводящие к повреждению гепатоцитов, активирует метаболизм некоторых лекарств и химических веществ, повышая их гепатотоксичность.

Как упоминалось выше, ацетальдегид является реакционно способным соединением, очень токсичным для гепатоцитов, поскольку образует множество аддуктов белка и ДНК, обусловливающих истощение глутатиона, перекисное окисление липидов и повреждение митохондрий.

Митохондрии являются главной мишенью при интоксикации этанолом из-за токсического воздействия ацетальдегида, побочного продукта метаболизма этанола. Морфологические и функциональные изменения в митохондриях являются одним из ключевых признаков хронического воздействия этанола. Функциональные изменения в митохондриях проявляются общим снижением уровня аденозинтрифосфата (АТФ) в результате более низкой скорости синтеза АТФ вследствие нарушения ферментов окислительного фосфорилирования, кодируемых геномом митохондриальной ДНК.

Глутатион в митохондриях происходит из цитозоля, при помощи специальной транспортной системы он транслоцируется в матрицу. При хроническом употреблении этанола эта транспортная система повреждена, что приводит к селективному и значительному истощению содержания глутатиона митохондрий, а также к развитию повышенной восприимчивости к окислительному стрессу.

Митохондриальный глутатион играет решающую роль в функционировании и поддержании жизнеспособности гепатоцитов, а также в процессах детоксикации экзогенных ксенобиотиков и эндогенных метаболитов. Поэтому при алкогольном поражении печени не вызывает сомнений патогенетическая обоснованность введения глутатиона в форме его лекарственных препаратов.

Существует более 900 препаратов, которые могут обусловить лекарственные поражения печени. Применение наркотических веществ является причиной 5% всех случаев госпитализации и 50% всех острых печеночных событий. По этой причине лица, принимавшие лекарства в течение длительного периода, подвергаются более высокому риску развития гепатотоксичности при воздействии экзогенных токсинов.

В последние годы наблюдается четкая тенденция к увеличению частоты возникновения лекарственных поражений печени, что обусловлено постоянным расширением ассортимента медикаментов, представленных на фармацевтическом рынке.

Медикаментозные гепатиты в 1-28% случаев осложняют проводимую фармакотерапию и в 12-25% случаев приводят к развитию цирроза печени и печеночной недостаточности.

Медикаментозное поражение печени включает прямое токсическое действие препарата на гепатоциты, токсическое действие метаболитов лекарственных средств и иммуноаллергические поражения печени. При наличии генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический метаболит, ковалентно связывается с клеточным глутатионом, приводя к некрозу гепатоцитов, стимулирует образование антигена и сенсибилизирует Т-лимфоциты, которые запускают иммунную гепатотоксичность.

Приоритетная антиоксидантная роль эндогенного глутатиона заключается в защите иммунных клеток (в первую очередь – лимфоцитов) от токсичных лекарственных метаболитов и свободных радикалов. При истощении запасов глутатиона в организме могут нарушаться механизмы иммунной защиты.

В последние годы активно обсуждается роль курения (воздействия на организм сигаретного дыма) как весомого этиологического фактора в развитии хронических заболеваний печени.

Курение является основным фактором риска не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и других заболеваний печени. Курение снижает чувствительность к инсулину или индуцирует к нему резистентность, ингибируя киназы в печени. Пассивное и активное воздействие сигаретного дыма являются сильными независимыми предикторами наличия метаболического синдрома [4, 13, 14]. Курение усиливает отрицательное воздействие ряда других факторов риска развития заболеваний печени, таких как повышение уровня триглицеридов плазмы крови, снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности, а также усугубляет гипергликемию.

Влияние курения сигарет на патогенез поражения печени долгое время оставалось недостаточно изученным. Первоначальные данные были получены из двух ретроспективных исследований, в которых предполагалось, что курение сигарет может увеличить распространенность и/или тяжесть алкогольного и связанного с вирусным гепатитом В цирроза. В двух недавних исследованиях с участием пациентов с ПБЦ выявлено, что независимым предиктором развития фиброза являлось табакокурение. Наконец, в ряде исследований показано, что из-за канцерогенных свойств табака курение сигарет связано с повышением частоты гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени.

Существуют данные о том, что пассивное или активное воздействие табака может относиться к стрессовым факторам окружающей среды, способствующим прогрессированию повреждения печени. H. Uang и соавт. [15] включают в их число и НАЖБП и дают убедительные доказательства того, что табачный дым может изменить регуляторный эффект активируемой протеинкиназы (AMP) на липидный обмен. Прекращение табакокурения может считаться необходимым условием при лечении пациентов с НАЖБП.

Курение повышает уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови и степень поражения печени, увеличивает агрессивность окислительного стресса и гепатоцеллюлярного апоптоза, печеночную экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 и проколлагена альфа-2, регулирует фосфорилирование внеклеточной регулируемой киназы (ERK) и протеинкиназы альфа (AKT).

У курящих (а также у злоупотребляющих алкоголем) людей значительное количество эндогенного глутатиона расходуется на обезвреживание продуктов табачного дыма. Курение приводит к снижению уровня глутатиона, на фоне чего все токсичные вещества табачного дыма, в особенности свободные радикалы, оказывают еще более интенсивное отрицательное воздействие на клетки человеческого организма и повышают его уязвимость к заболеваниям.

Ключевая роль в противодействии вредным эффектам курения принадлежит именно глутатиону, который активно поглощает свободные радикалы как попавшие в организм с табачным дымом, так и образованные в самом организме вследствие воздействия сигаретного дыма. В клетках печени глутатион вступает во взаимодействие с токсическими веществами, проникшими из табачного дыма в кровь. Благодаря его действию организм может обезвредить многие из этих токсинов и вывести их из организма с желчью.

На современном этапе приоритетную этиологическую роль в развитии заболеваний печени играют экологические токсины – ядовитые вещества (ксенобиотики), что подтверждается эпидемиологическими исследованиями, экспериментальными моделями на животных и анализом географической кластеризации (районы с необычайно высокой распространенностью заболеваний, связанных с местами скопления известных токсичных отходов).

Факторы окружающей среды играют роль в этиологии и патогенезе заболеваний, опосредованных иммунной системой (в том числе первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного гепатита, ПБЦ), а также НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита, на которые ежегодно приходится значительная доля трансплантаций печени и смертей от цирроза. Проводимые клинические исследования доказывают, что на частоту распространенности аутоиммунных заболеваний печени влияют сочетание генетических факторов, ультрафиолетового излучения (избыток витамина D) и соответствующего экзотоксина (трихлорэтилена).

Ксенобиотики – это чужеродные химические токсины, которые обычно не содержатся в организме. Они могут накапливаться в различных тканях, как правило, из-за воздействия загрязняющих веществ. Профессиональное воздействие ксенобиотиков повышает распространенность НАЖБП.

Доказано увеличение распространенности НАЖБП в большой группе рабочих, хронически подвергающихся воздействию нескольких летучих нефтехимических продуктов [4]. Среди нефтехимических продуктов, наиболее часто выявляемых в промышленной зоне – бензол, толуол, четыреххлористый углерод и хлорированные углеводороды. После оценки других известных факторов риска развития НАЖБП воздействие профессионального токсина оказалось независимым фактором риска возникновения данного заболевания. При биопсии печени у людей с НАЖБП, ассоциированной с токсином, наряду с токсическим гепатитом отмечалось повышение холестатических маркеров. Хотя многие из этих токсинов накапливаются и депонируются в основном в жировых тканях, экскреция этих липофильных токсинов осуществляется с желчью, что вызывает или усугубляет ранее существовавший холестаз. Эти токсины обнаруживаются в тканях организма и могут использоваться в качестве будущих биомаркеров для выявления общего воздействия ксенобиотиков на печень.

Продолжение на стр. 20.

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, **А.И. Чернобай**, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Токсические поражения печени: современные представления и патогенетическая коррекция

Продолжение. Начало на стр. 19.

Токсические гепатиты могут быть вызваны следующими экзогенными промышленными и бытовыми токсинами: хлорированными углеводородами, нафталинами и дифенилами, бензолом, металлами и другими неорганическими элементами, мономерами, используемыми для получения полимерных материалов, пластмасс, гидразином и его производными, диоксинами и диоксинподобными веществами, радионуклидами.

Все перечисленные экзогенные токсины оказывают кумулятивный повреждающий эффект на печень, поэтому они должны быть трансформированы в нетоксичные для организма соединения и элиминированы.

К основным механизмам токсического поражения печени относятся перекисное окисление липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, разрушение клеточного скелета и блокада мембранных рецепторов. Митохондрии и цитохром Р450 являются основными точками приложения экзогенных токсинов.

В печени метаболизируются примерно 2/3 от общего количества ксенобиотиков, попадающих в организм. Серные, глутатионовые и глюкуронидные конъюгаты ксенобиотиков из печени могут выводиться с желчью в кишечник, подвергаться там дальнейшей биотрансформации, реабсорбироваться в кровь и вновь поступать в печень. Далее эти соединения выделяются с мочой или повторно поступают с желчью в кишечник и выводятся с калом.

Детоксикация ксенобиотиков происходит в две фазы. Десинхронизация этих процессов ведет к быстрому отравлению организма в результате накопления продуктов перекисного окисления, различных канцерогенов, мутагенов и тератогенов. При этом особенно неблагоприятно сочетание высокой активности ферментов фазы I (ферменты цитохрома Р450) и низкой активности ферментов фазы II (глутатионтрансферазы; рис. 1).

Из множества цитохром Р450-зависимых реакций на рисунке приведена только одна – схема гидроксилирования ксенобиотика. В ходе первой фазы в структуру вещества RH вводится полярная группа OH^-. Далее происходит реакция конъюгации; конъюгат в зависимости от растворимости и молекулярной массы удаляется либо через почки, либо с фекалиями.

Хлорированные углеводороды, в частности трихлорэтилен (ТХЭ), являются одними из наиболее изученных экзотоксинов, взывающих иммунно-воспалительные реакции в печени с развитием аутоиммунных заболеваний.

Хроническая (32-недельная) низкоуровневая экспозиция ТХЭ способствует развитию аутоиммунного гепатита в связи с активацией Т-клеток $CD4^+$, секретирующих повышенные уровни провоспалительного интерферона гамма, которые могут регулировать экспрессию в печени воспалительных генов с развитием в дальнейшем аутоиммунного воспаления и аутоиммунных опухолей.

Результаты исследований показали, что аутоиммунный гепатит, индуцированный ТХЭ, может быть обнаружен всего после 26 недель воздействия. Экспрессия гена коррелирует с результатами анализа уровней метаболитов, доказывающих, что ТХЭ активирует метионин/гомоцистеин в печени после 26 недель воздействия. Результаты также показали, что воздействие ТХЭ меняет экспрессию селективных печеночных генов, связанных с иммунитетом и воспалением, в частности участвующих в метаболизме/детоксикации, включая ферменты, метаболизирующие фазу I (CYP2A12 и CYP2C39) и фазу II (S-трансфераза глутатиона). ТХЭ-воздействие индуцирует в печени несколько маркеров окислительного стресса, включая изменения в супероксиддисмутазе (SOD) и глутатионе [5].

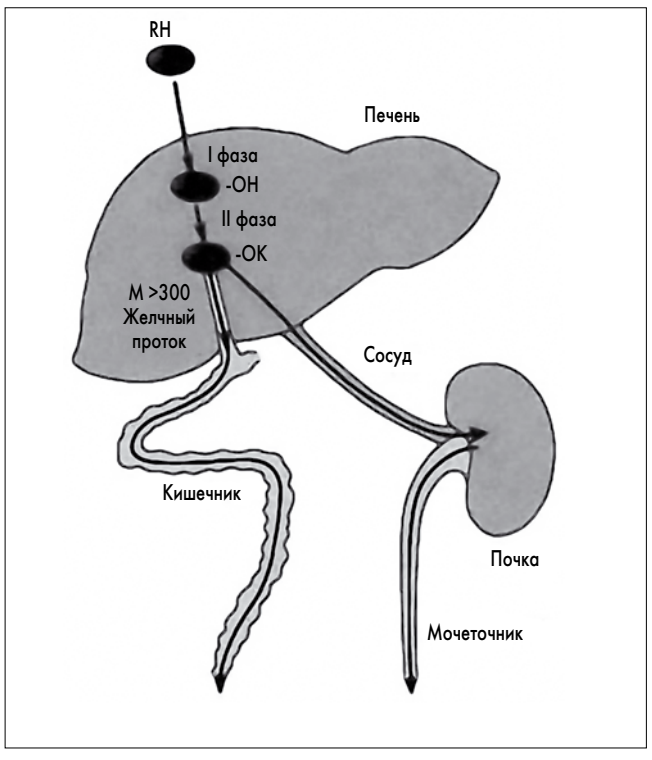

Рис. 1. Метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма. RH – ксенобиотик; K – группа, используемая при конъюгации (глутатион, глюкуронил и др.); M – молекулярная масса

Полиморфизм CYP450 может помочь объяснить межличностные изменения восприимчивости к токсичности, вызванной лекарственными средствами и другими ксенобиотиками. Так, у китайских рабочих полиморфизм CYP2E1 коррелировал с увеличением вероятности токсического поражения печени винилхлоридом.

Железо является одним из наиболее важных, но и наиболее токсичных элементов, выявленных в человеческом теле. Неконтролируемое повышение уровня каталитически активных форм железа в крови и в паренхиматозных органах приводит к окислительному стрессу и повреждению печени. Кроме того, генетические (HFE и не-HFE-гемохроматические генные мутации) и негенетические факторы (алкоголь, вирус гепатита С и др.) приводят к избыточному накоплению железа в печени и низкой экспрессии гепсидина – основного гормона, регулирующего обмен железа в организме.

Основные мишени токсичности железа и генотоксичность обусловлены снижением синтеза или инактивацией ферментов дыхательной цепи с помощью аддуктов LP-белка (липопротеина), пероксидативным повреждением фосфолипидов внутренней мембраны гепатоцитов, особенно кардиолипина, индуцированным высвобождением Ca^{2+} за счет открытия канала Ca^{2+} во внутренних мембранах, отеком и лизисом гепатоцитов.

Гепатотоксичность железа приводит к гепатоцеллюлярному некрозу (так называемый *sideronecrosis*). На этом этапе клетки Купфера становятся фагоцитолизирующими сидеронекротическими гепатоцитами. На фоне этого происходит активация печеночных звездчатых клеток, портальных фибробластов и/или живых и инфильтрирующих воспалительных клеток, что способствует фиброгенезу. Кроме того, железосодержащие активные формы кислорода (ROS) и их побочные продукты, вероятно, индуцируют продукцию коллагена посредством «паракринного» эффекта. Избыток железа способствует выработке ROS, при этом происходит стимуляция цитокинов и других фиброгенных или гепатотоксических медиаторов, что приводит к портальному и перипортальному фиброзу, портопортальному мостовидному фиброзу, микронодулярному циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Последняя также может развиваться и при отсутствии цирроза из-за ряда механизмов. Они могут включать в себя: прямое мутагенное действие железа, вмешательство в иммунологическое наблюдение за опухолью, удаление трансформированных клеток, а также стимулирование железом роста опухоли.

Более выраженные, хотя и менее очевидные патогенные эффекты железа, возникают в случае поражения печени этим элементом в сочетании с другими гепатотоксинами. Это относится к ряду заболеваний печени, включая алкогольный и неалкогольный стеатогепатит или вирусный гепатит. В этих условиях прооксидантный ингибитор карбоксипептидазы (LCI), связанный с избытком железа в печени, значительно усиливает окислительный стресс. Это явление либо вызвано только одним гепатотоксином (например, при алкогольных, вирусных или метаболических заболеваниях печени), либо комбинацией (например, при порфирии).

В настоящее время среди экзогенных ксенобиотиков большое значение придается цианотоксинам, или токсинам сине-зеленых водорослей, которые приобретают агрессивные свойства в условиях аномальной жары и образуют яд.

Люди подвергаются воздействию токсинов цианобактерий при употреблении зараженной воды и купании в водоемах со стоячей зеленой водой. Другими источниками токсинов являются пищевые таблетки из водорослей.

Токсины цианобактерий классифицируются по их воздействию на организм человека. Среди них выделяются гепатотоксины, производимые некоторыми штаммами цианобактерий – *Microcystis, Anabaena, Oscillatoria, Nodularia, Nostoc, Cylindrospermopsis* и *Umezakia*.

Цианобактерии *Microcystis* продуцируют токсин микроцистин, который устойчив к перевариванию в желудочно-кишечном тракте и обычно накапливается в клетках печени с помощью активной транспортной системы. Отравления микроцистином приводят к разрушению печеночной архитектуры, что сопровождается потерей органом крови и геморрагическим шоком, а в дальнейшем приводит к раку печени, вызываемому мощным гепатокарциногеном микроцистина AFB1.

В настоящее время в пищевой промышленности применяют универсальный подсластитель из кукурузного крахмала и консервант для пищевых продуктов, который изготавливается с использованием агента, содержащего токсичную ртуть и имеющего прямую связь с развитием НАЖБП.

За последние несколько десятилетий марганец заменил свинец как антидетонационный агент в бензине, что приводит к загрязнению воздуха и дорожного покрытия этим элементом.

Патологическое действие марганца как гепатотоксина происходит посредством генерации свободных радикалов в митохондриях. Он уменьшает энергетический метаболизм клетки, включая снижение активности митохондриальных ферментов, мембранного потенциала и производства АТФ. Накопление марганца в митохондриях, включая митохондрии печени, также ингибирует окислительное фосфорилирование, увеличивая производство гидроксильных радикалов (OH). Перегрузка марганцем обычно встречается у пациентов с хронической печеночной недостаточностью.

Избыток марганца в печени может способствовать фиброзу с развитием в дальнейшем цирроза печени. Поскольку марганец разделяет абсорбционные и экскреторные механизмы с железом, то как перегрузка железом, так и его дефицит обусловливают восприимчивость печени к марганцевой токсичности.

Специфических морфологических критериев определения токсического агента нет. Во всех случаях обнаруживают различной степени выраженности стеатоз, фиброз, очаги некроза, тельца Маллори, холестаз, зависящие от длительности действия токсического вещества, его количества и физико-химических свойств (рис. 2).

Таким образом, выявление факторов (алкоголь, курение, прием гепатотоксичных лекарственных средств, воздействие экзогенных ксенобиотиков и др.), указывающих на этиологию заболеваний печени, должно способствовать улучшению профилактики и лечения ХЗП, а также расширению нашего понимания патогенетической роли экологических токсинов в развитии аутоиммунных, метаболических и генетических заболеваний печени. В дальнейшем необходимо внедрение в диагностику специфических экологических маркеров с целью определения наличия ксенобиотика и его связи с патологией печени.

Основной подход в лечении – прекращение контакта с токсичным веществом, гепатотоксичными лекарственными средствами, алкоголем, сигаретным дымом и элиминация токсина.

В настоящее время доказано, что механизмы инициации окислительного стресса при алкогольной болезни печени, лекарственно-индуцированном, любом токсическом поражении печени связаны с митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, нарушением обмена глутатиона, поэтому патогенетической терапией является использование гепатопротекторов-антиоксидантов, содержащих глутатион.

Оксидативный стресс сопровождает практически любую патологию печени, в том числе НАЖБП. При усилении процессов пероксидного окисления липидов повреждаются мембраны гепатоцитов. Их прогрессирующая гибель в свою очередь запускает воспалительную реакцию и создает предпосылки для активации фибро- и канцерогенеза [1].

В Украине на фармацевтическом рынке появился препарат Гепавал® для внутривенного введения, один флакон которого содержит 643 мг глутатиона натрия, что эквивалентно 600 мг глутатиона. Препарат обладает мощным антиоксидантным, детоксикационным, противовоспалительным, иммуномодулирующим потенциалом.

Гепавал® – единственный в Украине препарат восстановленного (активного) глутатиона, имеющего в своем составе активные SH-группы, которые являются донорами водорода

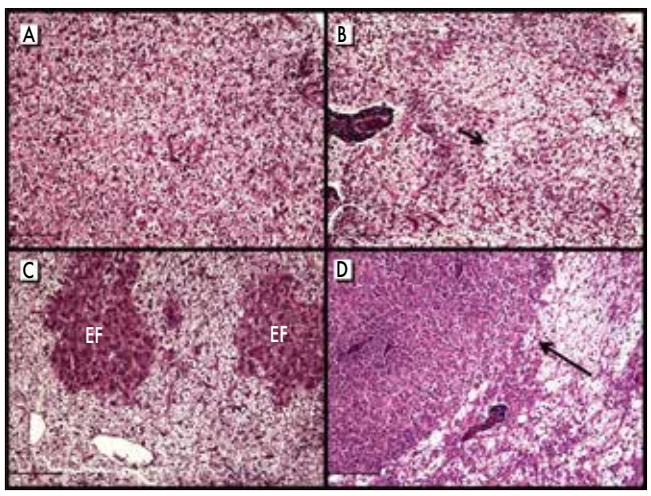

Рис. 2. Микрофотографии парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, демонстрирующие патологию печени (очаги клеточного изменения) у мальков фундулюса обыкновенного (*Fundulus heteroclitus*; небольшая тропическая рыба отряда карпозубообразных) через 9 мес после воздействия диметилсульфоксида (контроль; A) или бензпирена 400 мкг/л (B–D). A – нормальная печень. B – очаговый стеатоз печени; стрелками обозначены крупные округленные вакуоли с гладкими краями, характерные для жировой инфильтрации. C – эозинофильные инфильтраты в печени. D – гепатоцеллюлярная карцинома; стрелкой обозначен неровный и инвазивный край карциномы. Полоса с делениями = 100 мкм

для других нестабильных молекул и отвечают за детоксикацию. Это лекарственное средство является приоритетным гепатопротектором-антиоксидантом, рекомендованным при токсических, алкогольных, лекарственных, метаболических поражениях печени.

Терапию препаратом Гепавал® следует начинать с введения 1-2 флаконов (600-1200 мг) в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 10-30 дней, затем 2-4 капсулы (250-1000 мг) в сутки перорально в течение 1-6 мес. При тяжелых токсических поражениях печени дозу глутатиона для внутривенного введения можно повышать до 2400 мг/сут (согласно данным рандомизированных клинических исследований).

Глутатион, входящий в состав препарата, представляет собой трипептид, состоящий из глицина, глутамина и цистеина. Он обладает тиольной SH-группой и участвует в реакциях восстановления/окисления, выступая в качестве основного клеточного акцептора свободных радикалов. Обезвреживание ксенобиотиков глутатионом может осуществляться тремя различными способами: путем конъюгации субстрата с глутатионом, в результате нуклеофильного замещения и в результате восстановления органических пероксидов до спиртов.

Система обезвреживания с участием глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки. В ходе биотрансформации некоторых ксенобиотиков при участии глутатиона образуются тиоэфиры, затем превращающиеся в меркаптаны, среди которых обнаружены токсичные продукты. Конъюгаты глутатиона с большинством ксенобиотиков менее способны к реакциям и более гидрофильны, чем исходные вещества, а поэтому менее токсичны и легче выводятся из организма.

Глутатион связывает огромное количество липофильных соединений, предотвращая их внедрение в липидный слой мембран и нарушение функций клетки, улучшает стабильность клеточной мембраны, защищает мембрану клеток печени, повышает активность ферментов и печени и способствует детоксикации и восстановительной активности органа путем уничтожения свободных радикалов.

Проведенные рандомизированные клинические исследования показали достоверный выраженный антиоксидантный эффект глутатиона и его высокую терапевтическую активность при токсических поражениях печени различными токсинами (алкоголь, лекарственные средства, наркотические вещества, соли тяжелых металлов и другие экзогенные токсины).

Huqi-Jiang и соавт. [19] изучали эффективность глутатиона при лечении алкогольных заболеваний печени. 60 пациентов с алкогольными заболеваниями печени были случайным образом разделены на группы А и В. Пациенты в группе А получали глутатион в течение 4 недель, а в группе В – калия аспартат в течение такого же времени. В группе А в конце периода общий показатель эффективности терапии составил 96,7% – значительно выше, чем в группе В ($p<0,01$). Время достижения отмеченного эффекта составляло 9,8±6,5 дня – то есть, он наступал значительно раньше, чем в группе В ($P<0,01$). Снижение уровней АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и γ–глутамилтрансферазы (ГГТ) после лечения было более значительным в группе А (глутатиона), чем в группе В ($P<0,01$). Частота нормализации содержания АЛТ, АСТ и ГГТ у пациентов группы А составляла 96,7, 93,3 и 90% соответственно; все эти показатели были значительно лучше, чем в группе В ($P<0,01$). Авторы сделали вывод о высокой активности глутатиона при алкогольных заболеваниях печени [19]. Глутатион обладает большей эффективностью, чем калия и магния аспартат, при лечении пациентов с алкогольными заболеваниями печени.

Zhang и соавт. [17] выполнили многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследованиие, в ходе которого оценили влияние внутривенного введения глутатиона на уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови при алкогольной болезни печени, а также безопасность такой терапии. В исследование было включено 120 пациентов с алкогольной болезнью печени, 60 из них получали длительную инфузию глутатиона в дозе 1200 мг/сут в течение 30 дней. Авторы сделали выводы о том, что терапевтические эффекты, связанные с уменьшением выраженности клинических проявлений алкогольной болезни печени и улучшением функции органа, могут быть достигнуты в случае внутривенного введения глутатиона; при этом такое лечение характеризуется высоким профилем безопасности [17].

L.V. Dong и X.U. You-qing [10] исследовали терапевтическую эффективность глутатиона у 66 пациентов с алкогольным циррозом печени. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы по 33 человека. Пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение, а пациентам группы исследуемого лечения в дополнение к стандартной терапии внутривенно вводили глутатион в дозе 2400 мг/сут в течение 4 недель. У больных обеих групп были оценены изменения симптомов, параметров функции печени и гемореологии до и после лечения. Авторы отметили, что уменьшение выраженности симптомов, улучшение параметров функции печени и гемореологии в группе исследуемого лечения были более значительными, чем в контрольной. Глутатион обладает выраженной терапевтической эффективностью в лечении алкогольного цирроза печени; механизм его действия может быть связан с антиоксидантным эффектом и улучшением микроциркуляции в печени [10].

Tamphasana Wairokpam и соавт. [14] сообщают о проведенном рандомизированном контролируемом исследовании с участием 100 пациентов (96 мужчин и 4 женщины, средний возраст составил 46,43 года) с алкогольным гепатитом. Пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек. Больные основной группы получали внутривенно капельно глутатион в дозе 1200 мг 1 раз/сут в течение 15 дней, контрольной – стандартное лечение без глутатиона. Введение глутатиона не вызывало серьезных побочных эффектов. Авторы отмечают, что уменьшение выраженности симптомов было зарегистрировано у 45% пациентов; достоверное снижение показателей АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина, щелочной фосфатазы и повышение альбуминов у больных основной группы происходило в 2 раза быстрее, чем контрольной, – уже на 10-15-й день лечения, что свидетельствует о выраженном и быстром дезинтоксикационном действии внутривенной формы препарата [14].

В мультицентровое исследование эффективности и безопасности внутривенного введения глутатиона, проведенное в Китае в 2000 г., были включены 245 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, активным циррозом печени, стеатогепатитом, лекарственно-индуцированным и алкогольным гепатитом. Все пациенты получали глутатион в дозе 1200 мг 1 раз/сут внутривенно капельно в течение 3 недель. В результате наиболее высокая эффективность глутатиона выявлена при токсических поражениях печени: у 100% пациентов с лекарственными гепатитами и у 86% больных алкогольными гепатитами определялся отличный и хороший терапевтический эффект после 3 недель лечения.

У 57% пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени зафиксировано исчезновение субъективных симптомов, уменьшение гепатоспленомегалии, нормализация АЛТ, АСТ и/или билирубина. У 43% пациентов отмечалось уменьшение или отсутствие прогрессирования субъективных симптомов, отсутствие прогрессирования гепатоспленомегалии, снижение более чем на 50% уровня АЛТ, АСТ и/или билирубина, что свидетельствует о выраженном дезинтоксикационном и антиоксидантном эффектах глутатиона.

Следовательно, в лечении заболеваний печени, обусловленных отрицательными экологическими факторами, целесообразно применение гепатопротекторов-антиоксидантов, устраняющих все проявления оксидативного стресса и восстанавливающих эндогенный запас глутатиона.

Назначение внутривенной формы препарата Гепавал® патогенетически обосновано и способствует своевременной активной терапии хронических заболеваний печени, обусловленных развитием агрессивного оксидативного стресса под воздействием токсических факторов – алкоголя, курения, лекарственных средств и различных экзогенных ксенобиотиков.

Список литературы находится в редакции.

Энтеросорбция сегодня: преимущества препарата Энтеросгель

Энтеросорбция является одним из основных методов эфферентной терапии при целом ряде заболеваний и на сегодняшний день практически незаменима в практике врача любой специальности, в том числе гастроэнтеролога. По сути, данный метод терапии основывается на способности определенных веществ (энтеросорбентов) связывать и выводить из организма не только токсины, но и продуцирующие их микроорганизмы (бактерии, вирусы), а также экзогенные вещества, эндогенные промежуточные и конечные продукты метаболизма, которые накапливаются в просвете желудочно-кишечного тракта, проникают в системный кровоток и тем самым обусловливают проявления интоксикации. За счет особого механизма действия энтеросорбентов, а именно оказываемого ими прямого (извлечение, фиксация, выведение) и опосредованного эффекта (коррекция обменных процессов, снижение метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации, восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек, стимуляция моторики кишечника, а также предотвращение или ослабление токсико-аллергических реакций), и достигается терапевтический эффект.

В соответствии с общепринятой международной системой классификации лекарственных средств – Анатомо-терапевтическо-химической классификацией ВОЗ (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATX) – принято выделять следующие энтеросорбенты:

- A07BA: активированный уголь, в том числе в комбинации с другими средствами;
- A07BB: препараты висмута;
- A07BC: другие энтеросорбенты (на основе пектина, каолина, повидона, палыгорскита, диосмектита, а также комбинированные средства).

Препараты группы энтеросорбентов выпускаются в различных лекарственных формах: таблетки, капсулы, гранулы, порошки, пасты и пр.

Принимая во внимание столь значительное разнообразие видов и лекарственных форм энтеросорбентов, очень важно понимать, какие именно свойства того или иного препарата обеспечивают его эффективность. Прежде всего, следует учитывать, что для проведения качественной эфферентной терапии энтеросорбционное средство первой помощи должно характеризоваться как можно более ранним началом действия, высокой сорбционной емкостью и низкой селективностью. В свою очередь, от лекарственной формы энтеросорбента зависит то, на каких уровнях желудочно-кишечного тракта его фармакологическое действие будет реализовываться максимально.

Не стоит забывать, что терапевтическая эффективность сорбирующего средства также во многом обусловлена таким физико-химическим свойством, как пористость – т.е. наличием в структуре вещества пустот, а именно микро-, мезо-, макроспор. Размер пор влияет на способность энтеросорбента взаимодействовать с теми или иными токсинами, а значит – определяет его терапевтический эффект. К примеру, средства с микропористой структурой будут характеризоваться наибольшей эффективностью при острых отравлениях, а наличие мезо- и макроспор позволяет фиксировать и выводить из организма возбудителей бактериальной или вирусной природы, таким образом исключая их негативное воздействие при патологическом процессе инфекционного характера.

Применение энтеросорбентов не только патогенетически обоснованно, но и позволяет достичь максимального эффекта при интоксикации на фоне таких широко распространенных патологических состояний, как острые кишечные инфекции, инфекционно-токсические и холестатические заболевания печени, хроническая болезнь почек, пищевая аллергия, атопический дерматит и др. На сегодняшний день одним из наиболее оптимальных лекарственных средств, соответствующим всем вышеперечисленным критериям «идеального» энтеросорбента, является Энтеросгель (производства отечественной компании ПрАО «ЭОФ КРЕОМА-ФАРМ») – метилкремниевая кислота в виде гидрогеля для перорального применения. Следует отметить, что Энтеросгель не всасывается в кровь и действует только в желудочно-кишечном тракте, потому в Украине и странах СНГ зарегистрирован в качестве лекарственного средства.

К особенностям данного энтеросорбента относится высокий показатель адсорбции токсинов белковой природы в просвете тонкой кишки (при концентрации 0,0075%), который, согласно результатам исследования Д.А. Маркелова и соавт. (2008), в несколько десятков раз превосходит таковой у известного всем активированного угля (32,5 мг/г и <0,1 мг/г соответственно). При этом Энтеросгель имеет более низкий показатель негативного воздействия, а именно адсорбции витамина B_{12} (при концентрации 0,001%), по сравнению с активированным углем (4,4 мг/г и 10,2 мг/г соответственно). Кроме того, как было показано в ряде исследований, Энтеросгель не нарушает деятельность представителей нормальной микрофлоры кишечника (лакто-, бифидо- и колибактерий), поэтому уверенно может быть рекомендован в качестве надежного средства при комплексной коррекции различных типов кишечного дисбиоза.

Помимо выраженного дезинтоксикационного эффекта, среди бесспорных положительных свойств данного энтеросорбента – его высокий профиль безопасности (препарат можно принимать даже во время беременности и в период кормления грудью) и подтвержденная терапевтическая эффективность в отношении клинической симптоматики при хронических заболеваниях печени различного генеза (В.С. Шейман и соавт., 2004; А.И. Мосунова и соавт., 2005).

Таким образом, в арсенале специалистов здравоохранения представитель группы полиметилсилоксанов препарат Энтеросгель – это надежное энтеросорбирующее средство с наличием доказательной базы и многолетним опытом использования. Его пластичная консистенция не только обеспечивает хорошую абсорбционную емкость, но и оказывает обволакивающее, протективное и регенерирующее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Простота и экономичность в применении, безрецептурный статус, высокий профиль безопасности и доступная стоимость делают Энтеросгель незаменимым средством для оказания первой помощи при самых различных интоксикациях (в том числе – на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени) как на этапе стационарного лечения, так и в амбулаторной практике.

Подготовил ***Антон Вовчек***

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

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

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера .....
1. .....
2. .....
3. .....

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....
.....

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

На какую тему? .....
.....

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

D.E. Freedberg, отдел заболеваний пищеварительной системы и печени, Медицинский центр Колумбийского университета, г. Нью-Йорк;
L.S. Kim, Гастроэнтерологический центр Южного Денвера, г. Литтлтон; **Y.-X. Yang**, отдел гастроэнтерологии, Школа медицины Перельмана, Университет Пенсильвании, г. Филадельфия, США

Риски и преимущества долгосрочного применения ингибиторов протонной помпы: экспертный обзор и передовые практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации

Частота применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у взрослых лиц, не находящихся в специализированных медицинских учреждениях или домах престарелых, в США увеличилась с 3,9% в 1999 г. до 7,8% в 2012 г. [1]. За аналогичный период также удвоилось количество исследований, в которых сообщалось о нежелательных эффектах, связанных с применением ИПП (рис.). Достаточно часто ИПП назначаются ненадлежащим образом. В этом обзоре описываются аспекты долгосрочной терапии ИПП, назначаемой по поводу таких распространенных патологических состояний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [2, 3] и пищевод Барретта [4, 5], а также с целью профилактики кровотечений, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [6, 7]. Кратко рассматриваются риски, ассоциированные с долгосрочным применением ИПП, а также приводятся рекомендации, которые призваны помочь клиницистам взвесить соотношение пользы и риска ИПП при их назначении по данным показаниям.

Каковы потенциальные риски, ассоциированные с долгосрочным применением ИПП?

Доказательная база в отношении нежелательных эффектов, потенциально ассоциированных с приемом ИПП, резюмирована в таблице 1.

В таблице 2 обобщены абсолютные и относительные риски применения ИПП, сведения о которых основываются на опубликованных данных об относительном риске и фоновой частоте того или иного значимого нежелательного эффекта.

В рамках данного обзора рассматривается классовый эффект ИПП, поскольку отсутствуют высококачественные доказательства того, что различные препараты этой группы могут значимо отличаться в плане своих потенциальных нежелательных эффектов.

Болезни почек

С 1992 г. в литературе появляются сообщения о клинических случаях, в которых применение ИПП связывается с развитием острого интерстициального нефрита и острого повреждения почек (ОПП) [8]. В 2016 г. значительное внимание привлекли два исследования, связавших применение ИПП с дополнительным повышением риска развития хронической болезни почек (ХБП), которое нельзя было объяснить исключительно возникновением ОПП [9, 10]. В первом из этих исследований, выполненном Lazarus и соавт., оценивали когорту из 10 482 пациентов, за которыми проводили активное наблюдение, и более крупную когорту из 249 751 пациента, данные о которых были получены ретроспективно [9]. После коррекции данных с учетом искажающих факторов авторы выявили, что применение ИПП было ассоциировано с повышением риска развития ХБП на 50% в меньшей когорте и на 17% – в большей. В ходе второго исследования, выполненного Xie и соавт., сравнивали данные о 173 321 пациенте, получавшем ИПП, и о 20 270 пациентах, принимавших блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов [10]. Авторы включали в него только пациентов с нормальным исходным значением рСКФ и осуществляли за ними последующее наблюдение на протяжении 5 лет с целью выявления случаев развития ХБП, диагностируемой на основании снижения рСКФ ниже 60 мл/мин на 1,73 м^2. Они зафиксировали абсолютный ежегодный избыточный риск развития ХБП, ассоциированный с применением ИПП и составляющий 1,8%. Кроме того, взаимосвязь между применением ИПП и развитием ХБП сохранялась несмотря на коррекцию по ОПП. Это свидетельствует, что наблюдаемый риск не в полной мере может быть отнесен к развитию острого интерстициального нефрита. Хотя данные и показали, что чем дольше пациент принимает ИПП, тем выше риск развития ХБП, пациенты, использовавшие ИПП на протяжении 2 лет и более, фактически оказались «защищены» от развития ХБП. Эти исследования наводят на определенные размышления, но необходимо помнить о том, что они представляют собой ретроспективный анализ с присущими ему ограничениями. Нельзя быть уверенным в том, что данные наблюдения объясняются именно применением ИПП, поскольку они могут быть обусловлены незафиксированными исходными различиями между пациентами, принимавшими ИПП, и лицами, не получавшими данные препараты (например, по степени тяжести значимых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет).

Таблица 1. **Резюме доказательств в отношении нежелательных эффектов, потенциально связанных с применением ИПП**

Потенциальный нежелательный эффект	Типы исследований	Факторы, отрицательно влияющие на валидность	Общее качество доказательств
Болезнь почек	• Только обсервационные	• Незначительная величина эффекта • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия • Отсутствие дозозависимого эффекта	Очень низкое
Деменция	• Только обсервационные	• Незначительная величина эффекта • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия	Очень низкое
Переломы костей	• Только обсервационные	• Несогласующиеся результаты • Незначительная величина эффекта • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия	От низкого до очень низкого
Инфаркт миокарда	• Обсервационные • Рандомизированные клинические исследования (РКИ)	• Отличия в результатах РКИ и обсервационных исследований • Вторичный анализ данных РКИ • Незначительная величина эффекта • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия	Очень низкое
Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке	• Обсервационные • Перекрестные	• Скудные данные • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия • Протопатическая систематическая ошибка	Низкое
Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)	• Только обсервационные	• Незначительная величина эффекта • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия	Очень низкое
Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*	• Только обсервационные	• Незначительная величина эффекта • Сопряженные факторы, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия	Низкое
Пневмония	• Обсервационные • РКИ	• Отличия в результатах РКИ и обсервационных исследований • Вторичный анализ данных РКИ • Незначительная величина эффекта • Отсутствие дозозависимого эффекта • Наличие сопряженных факторов, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия • Протопатическая систематическая ошибка	Очень низкое
Дефицит микронутриентов	• Только обсервационные	• Несогласующиеся результаты • Незначительная величина эффекта • Отсутствие дозозависимого эффекта • Наличие сопряженных факторов, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия	От низкого до очень низкого
Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	• Обсервационные • РКИ	• Отличия в результатах РКИ и обсервационных исследований • Использование в РКИ суррогатных конечных точек • Незначительная величина эффекта • Наличие сопряженных факторов, которые могут искажать результаты в направлении негативного воздействия • Наличие сопряженных факторов, связаных с показаниями к применению и протопатической систематической ошибкой	Очень низкое

Примечание: оценка качества доказательств основана на методологии Рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE Working Group) [77].

Рис. Данные об использовании ИПП и о потенциальных рисках, связанных с их применением

Данные об использовании ИПП были получены в ходе реализации в США Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) (красная линия) [1]. Статьи, в которых сообщалось о рисках при применении ИПП, выявлены во время поиска релевантных публикаций в базе данных PubMed в течение указанного диапазона дат (столбцы).

Деменция

Как известно, формирование амилоида типа b (Ab) предрасполагает к развитию болезни Альцгеймера. Микроглиальные клетки используют для разрушения амилоида типа b АТФ-азы V-типа, а ИПП могут их блокировать, что сопровождается увеличением количества изоформ амилоида типа b у мышей [11]. В двух недавно проведенных клинических исследованиях оценена взаимосвязь между применением ИПП и деменцией. Ученые из Германии (Haenisch и соавт.) осуществляли наблюдение за 3327 пациентами в возрасте 75 лет или старше, проводя серийное нейропсихологическое обследование. Терапия ИПП была ассоциирована с повышением на 38% риска деменции альцгеймеровского и неальцгеймеровского типов [12]. Gomm и соавт. расширили эти результаты, выполнив ретроспективный анализ страховой базы данных, охватывающей более половины населения Германии в возрасте старше 75 лет [13]. Они выявили, что риск развития деменции у пациентов, регулярно принимающих ИПП, на 44% выше по сравнению с таковым у лиц, не получающих эти препараты. При сравнении показателей пациентов, применяющих ИПП от случая к случаю, и лиц, вообще не получающих ИПП, риск развития деменции составлял 16%. Хорошо известно, что у пациентов, принимающих ИПП, количество сопутствующих заболеваний больше, чем у тех,

Продолжение на стр. 24.

D.E. Freedberg, отдел заболеваний пищеварительной системы и печени, Медицинский центр Колумбийского университета, г. Нью-Йорк;
L.S. Kim, Гастроэнтерологический центр Южного Денвера, г. Литтлтон; **Y.-X. Yang**, отдел гастроэнтерологии,
Школа медицины Перельмана, Университет Пенсильвании, г. Филадельфия, США

Риски и преимущества долгосрочного применения ингибиторов протонной помпы: экспертный обзор и передовые практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации

Продолжение. Начало на стр. 23.

кому эти препараты не назначаются, что особенно актуально для пожилых людей. В указанном исследовании у пациентов, которым назначали ИПП, были значительно более высокие исходные показатели частоты депрессии, инсульта и полипрагмазии. Хотя исследование и подразумевало коррекцию результатов с учетом влияния этих исходных характеристик, полученную частоту развития деменции можно объяснить не воздействием ИПП как таковым, а дополнительными незафиксированными исходными различиями между принимавшими ИПП пациентами и не получавшими их лицами.

Переломы костей

Предположение о связи между применением ИПП и повышенным риском переломов костей основано на наличии нескольких потенциальных механизмов ее реализации, включающих ассоциированную с гипохлоргидрией мальабсорбцию кальция и витамина B_{12}, гастрин-индуцированую гиперплазию паращитовидных желез и ингибирование протонных помп вакуолей остеокластов. Данная ассоциация оценивалась в ходе многочисленных исследований, и во многих из них (хотя и не во всех) сообщалось о положительной взаимосвязи [14]. Валидность результатов данных обсервационных исследований ограничена искажающим действием сопряженных факторов [15]. Результаты, касающиеся зависимости эффекта от дозы или от длительности применения препаратов, в этих исследованиях противоречивы – так же, как и в исследованиях, в которых изучалось влияние терапии ИПП на минеральную плотность костной ткани (МПКТ), оцениваемую методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA). Совсем недавно стали доступны новые данные о влиянии ИПП на волюметрическую МПКТ (вМПКТ). Согласно результатам небольшого перекрестного исследования, в котором использовался метод периферической количественной компьютерной томографии, применение ИПП оказалось связано с меньшими значениями трабекулярной, но не кортикальной МПКТ [16]. В другом когортном исследовании, напротив, сообщалось об отсутствии влияния терапии ИПП на вМПКТ на уровне бедренной кости по данным периферической количественной компьютерной томографии [17]. В настоящее время отсутствуют данные, которые бы подтверждали целесообразность проведения рутинного мониторинга МПКТ у лиц, принимающих ИПП.

Инфаркт миокарда

ИПП преимущественно метаболизируются изоферментом CYP2C19 цитохрома P450. Поскольку антитромбоцитарный препарат клопидогрел активируется CYP2C19, существовало опасение в отношении того, что ИПП могут ослаблять антитромбоцитарный эффект клопидогрела. Рандомизированное контролируемое исследование COGENT, опубликованное в 2010 г., предоставило подтверждение того, что ИПП не вступают в значимое взаимодействие с клопидогрелом [18]. Для участия в исследовании COGENT были рандомизированы пациенты, которые ежедневно получали аспирин, им дополнительно назначали клопидогрел в комбинации с омепразолом или с плацебо. Согласно анализу данных 3761 пациента, не выявлены различия в частоте кардиоваскулярных событий в группе лиц, которым назначался омепразол и клопидогрел (4,9%), и у пациентов, которые в дополнение к аспирину принимали только клопидогрел (5,7%). Эти результаты свидетельствуют о крайне малой вероятности существенного повышения риска развития инфаркта миокарда (ИМ) вследствие приема ИПП у пациентов, применяющих клопидогрел.

Впоследствии было высказано предположение о том, что ИПП могут повышать риск возникновения ИМ посредством другого механизма, например, они способны прямо блокировать сосудистую синтазу оксида азота, повышая сократимость сосудов [19]. Shah и соавт. проверили эту гипотезу, проанализировав данные о пациентах с низким исходным риском ИМ, и обнаружили дополнительное повышение относительного риска развития ИМ, составляющее 9-16%, после применения ИПП, медиана длительности которого составляла четыре года [20]. Однако, несмотря на данные этого нового исследования, результаты исследования COGENT остаются наиболее важными доказательствами, касающимися ИПП и риска развития ИМ. Если ИПП действительно вызывают вазоконстрикцию, то такой эффект, вероятно, был бы наиболее заметен у тех пациентов, которые, как и участники исследования COGENT, имеют высокий исходный риск развития ИМ. Результаты, полученные Shah и соавт., можно объяснить различиями между принимающими ИПП пациентами и теми, кто их не получает, а не самим применением ИПП.

Таблица 2. **Абсолютные и относительные риски развития нежелательных эффектов, ассоциированных с долгосрочным применением ИПП**

Потенциальный нежелательный эффект	Относительный риск	Ссылка на данные об оценке риска	Ссылка на данные об оценке частоты	Абсолютный избыточный риск
Хроническая болезнь почек[1]	Повышение от 10 до 20%	Lazarus и соавт. [9]	Lazarus и соавт. [9]	От 0,1 до 0,3% на пациенто/год
Деменция[2]	Повышение от 4 до 80%	Haenisch и соавт. [12]	Haenisch и соавт. [12]	От 0,07 до 1,5% на пациенто/год
Переломы костей[3]	Повышение от 30% до 4 раз	Yang и соавт. [14]	Yang и соавт. [14]	От 0,1 до 0,5% на пациенто/год
Инфаркт миокарда	Отсутствие ассоциации по данным РКИ	–	–	–
СИБР в тонкой кишке	Повышение от 2 до 8 раз	Lo и соавт. [24]	Недоступна	Невозможно рассчитать
Инфекция, вызванная *Campylobacter* или *Salmonella*	Повышение от 2 до 6 раз	Bavishi и соавт. [26]	Crim и соавт. [78]	От 0,03 до 0,2% на пациенто/год
Спонтанный бактериальный перитонит [4]	Повышение от 50% до 3 раз	Xu и соавт. [28]	Fernandez и соавт. [79]	От 3 до 16% на пациенто/год
Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*[5]	От отсутствия риска до его повышения в 3 раза	Furuya и соавт. [31]	Lessa и соавт. [80]	От 0 до 0,09% на пациенто/год
Пневмония	Отсутствие ассоциации по данным РКИ	–	–	–
Дефицит микронутриентов[6]	Повышение от 60 до 70%	Lam и соавт. [48]	Bailey и соавт. [81]	От 0,3 до 0,4% на пациенто/год
Злокачественные новообразования ЖКТ	Отсутствие ассоциации по данным РКИ	–	–	–

Примечание: в данной таблице приведены оценки абсолютного и относительного риска, основанные на результатах РКИ, метаанализов или крупных обсервационных исследований. Таблица дает возможность легко сравнить абсолютный и относительный риск. Рассматривая оценки риска, не следует предполагать, что авторы обзора уверены в существовании причинной взаимосвязи между ними и применением ИПП. Резюме доказательств в отношении потенциальных нежелательных эффектов, ассоциированных с применением ИПП, представлено в таблице 1.
[1]Представлены оценки у взрослых (средний возраст – 50 лет) с исходной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) >60 мл/мин на 1,73 м^2.
[2]Представлены оценки у взрослых в возрасте 75 лет и старше, не находящихся в специализированных медицинских учреждениях или домах престарелых.
[3]Представлены оценки у взрослых, средний возраст которых составлял 77 лет.
[4]Представлены оценки у пациентов с циррозом печени и асцитом; предполагается проведение профилактики спонтанного бактериального перитонита с помощью антибиотиков.
[5]Представлены оценки в отношении внебольничной инфекции Clostridium difficile.
[6]Представлены оценки у взрослых, не находящихся в специализированных медицинских учреждениях или домах престарелых; они основаны на данных о дефиците витамина B_{12}, диагностированного на основании как снижения его уровня в крови, так и на повышении уровня метилмалоновой кислоты.

Инфекции

СИБР в тонкой кишке. Кислота желудочного сока обладает бактерицидными свойствами, а на фоне приема ИПП увеличивается количество бактерий, обитающих в желудке и проксимальном отделе тонкой кишки [21]. Изменение количества бактерий в тонкой кишке после применения ИПП оценено в двух клинических исследованиях со строгим, самостоятельно контролируемым дизайном и использованием для диагностики СИБР анализа аспиратов содержимого тонкой кишки [22, 23]. Pereira и соавт. выявили, что ИПП повышали бактериальную нагрузку в двенадцатиперстной кишке, но это не сопровождалось появлением каких-либо клинических симптомов. В то же время Lewis и соавт. обнаружили, что ИПП увеличивали количество бактерий в тонкой кишке и провоцировали появление соответствующей симптоматики. В этих двух исследованиях применение ИПП было ассоциировано с более чем 20-кратным повышением относительного риска развития СИБР. В целом исследования, в которых СИБР диагностировали на основании анализа аспиратов содержимого тонкой кишки, выявили 8-кратное повышение относительного риска его развития, ассоциированное с приемом ИПП, тогда как в исследованиях с использованием дыхательных тестов обнаружено увеличение относительного риска в 2 раза [24].

Инфекции, вызванные бактериями родов *Salmonella* (небрюшнотифозные серотипы) и *Campylobacter*. У пациентов с гипохлоргидрией, возникшей вследствие пернициозной анемии или перенесенного оперативного вмешательства на желудке, отмечается повышенная частота развития инфекций, вызванных сальмонеллами [25]. Ретроспективные исследования типа «случай-контроль» демонстрируют примерно 3-кратное повышение относительного риска развития инфекций, обусловленных бактериями родов *Salmonella* или *Campylobacter*, после воздействия ИПП [26]. Имеются также противоречивые данные, полученные в ретроспективном исследовании Brophy и соавт., в котором использовался модифицированный дизайн с самостоятельным контролем для сравнения показателей у пациентов до и после использования ИПП [27]. Невозможность достоверно установить факт использования ИПП до начала их приема в рамках исследования (например, в случае их нерегулярного использования) может искажать результат этого исследования; тем более, что во всех других исследованиях сделаны противоположные выводы.

Спонтанный бактериальный перитонит. Нарушения состава кишечной микрофлоры, обусловленные гипохлоргидрией, могут приводить к изменениям кишечной проницаемости и транслокации бактерий через стенку кишечника. Исследования показывают, что использование ИПП ассоциируется с 2-кратным повышением относительного риска развития спонтанного бактериального перитонита [28]. Однако точное подтверждение факта воздействия ИПП оказывается крайне проблематичным у больных циррозом печени, которых часто госпитализируют и которые, следовательно, весьма вероятно периодически принимают ИПП. В проспективных исследованиях использовали активный телефонный контроль для подтверждения факта приема ИПП, но даже в этих исследованиях часто оставалось не ясно, действительно ли применение ИПП предшествовало развитию спонтанного бактериального перитонита.

Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*. Хотя ИПП не оказывают прямого воздействия на pH в толстой кишке, они, по-видимому, оказывают значимое «нисходящее» влияние на бактерии кишечника [29]. Так, установлено, что через 4-8 недель применения ИПП в высоких дозах в кале здоровых добровольцев увеличивалось количество бактерий тех видов, которые ассоциированы с инфекцией *Clostridium difficile* [30]. Обсервационные исследования демонстрируют повышение относительного риска инфекции *Clostridium difficile*, ассоциированной с приемом ИПП, примерно на 50%; вместе с тем эта инфекция остается достаточно редкой, ввиду чего уверенность в этой оценке мала [31]. Риск, ассоциированный с применением ИПП, является умеренным по сравнению с традиционными факторами риска, такими как прием антибиотиков [32], но некоторые исследования свидетельствуют о том, что фактор применения ИПП может иметь более важное значение в особых популяциях, например, у детей [33].

Пневмония. Высказана гипотеза о том, что поскольку ИПП могут оказывать «нисходящее» влияние на микробиом толстой кишки, они могут обусловливать и «восходящее» влияние на микробиом ротоглотки с повышением риска развития пневмонии [34]. В обсервационных исследованиях показано, что применение ИПП ассоциировалось с повышенным риском возникновения внебольничной пневмонии [35]. Однако этот риск был характерен

в основном для лиц, которые недавно начали прием ИПП, но не для пациентов, длительно получающих эти препараты [36, 37]. Это может свидетельствовать о том, что применение ИПП является маркером незафиксированных острых событий (например, госпитализаций), или о том, что эти препараты назначаются по поводу ранних симптомов недиагностированной пневмонии (то есть указывает на наличие в исследовании протопатической системной ошибки). В ходе исследования OBERON 2426 взрослых амбулаторных пациентов были рандомизированы для применения ИПП или плацебо на протяжении 26 недель с целью профилактики язвообразования. В нем выявлена одинаковая частота развития пневмонии: 0,9% на фоне использования ИПП и 1,9% при применении плацебо [38]. В профинансированном производителем ИПП апостериорном (*post hoc*) анализе 24 краткосрочных РКИ частота пневмонии также была аналогичной у пациентов, рандомизированных для получения ИПП и плацебо [39]. Рандомизированные исследования по изучению применения ИПП с целью профилактики образования стрессовых язв у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, не продемонстрировали ассоциации между применением ИПП и развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии [40].

Дефицит микронутриентов

Кислотность желудочного сока имеет важное значение для абсорбции минералов (например, кальция, железа, магния), поступающих в организм в виде солей, и витамина B_{12}, связанного с белками пищи. В нескольких исследованиях изучалось, может ли вызванная ИПП гипохлоргидрия приводить к развитию клинически значимого дефицита микронутриентов.

Кальций. Имеющиеся данные в целом подтверждают мнение о том, что выраженная кислотосупрессия может влиять на всасывание кальция [41]. Однако этот эффект не является значимым для водорастворимых солей кальция [42] или для кальция, содержащегося в молоке или сыре [43]. Более того, мальабсорбция водорастворимого кальция в условиях ахлоргидрии может быть полностью обратима при приеме кальция со слабокислой пищей [42].

Железо. В небольшом количестве исследований целенаправленно оценивалась возможная взаимосвязь между терапией ИПП и дефицитом железа. У пациентов с синдромом Золлингера–Эллисона прием ИПП на протяжении 6 лет не ассоциировался с уменьшением общего депо железа в организме или с развитием железодефицита [44]. Однако у больных с наследственным гемохроматозом использование ИПП было ассоциировано со значимым снижением абсорбции негемового железа в краткосрочной перспективе, а также с достоверным уменьшением ежегодной потребности в выполнении флеботомии в долгосрочной перспективе [45].

Магний. О случаях выраженной гипомагниемии, ассоциированной с постоянной терапией ИПП, сообщается с 2006 г. [46]. Относительная редкость этих случаев на фоне широкого использования ИПП свидетельствует о том, что они могут представлять собой одну из форм индиосинкразической реакции. Тем не менее в нескольких обсервационных исследованиях сообщалось об умеренной положительной ассоциации между использованием ИПП и гипомагниемией (объединенный относительный риск 1,43; 95% доверительный интервал 1,08-1,88) [47].

Витамин B_{12}. В нескольких исследованиях оценивали взаимосвязь между долгосрочным применением ИПП и риском развития дефицита витамина B_{12}. В большинстве из них [48] (но не во всех [49]) сообщалось о повышении в 2-4 раза риска развития дефицита витамина B_{12}, которое ассоциировалось с терапией ИПП.

Злокачественные новообразования ЖКТ

ИПП потенциально способны повышать риск развития злокачественных новообразований ЖКТ, облегчая колонизацию всего желудка *Helicobacter pylori* и вызывая гипергастринемию. Однако клинические исследования не подтвердили наличия связи между применением ИПП и развитием рака желудка либо нейроэндокринных опухолей желудка. В популяционном исследовании частота развития рака желудка была повышена в 5 раз у пациентов с ГЭРБ и сходными диагнозами. У этих пациентов лечение ИПП, по-видимому, скорее является маркером риска развития рака, нежели его причинным фактором [50]. В объединенном анализе 4 РКИ применение ИПП не было ассоциировано с атрофией желудочного эпителия или другими предраковыми изменениями [51]. В исследования SOPRAN и LOTUS были включены 812 взрослых пациентов, рандомизированных для лечения ИПП или выполнения антирефлюксного оперативного вмешательства. В период последующего наблюдения всем пациентам выполняли серийные биопсии слизистой оболочки желудка. Спустя 12 лет последующего наблюдения различия между группами в частоте развития предраковых изменений в желудке или нейроэндокринных опухолей желудка не были выявлены [52]. В этих исследованиях отмечалось незначительное количество событий, но это значит, что любой абсолютный риск развития опухолей желудка, связанный с приемом ИПП, будет очень низким.

Установлено, что гастрин оказывает трофический эффект на эпителиальные клетки толстой кишки у мышей [53] и на клетки колоректального рака у человека *in vitro* [54]. Thorburn и соавт. проанализировали уровни гастрина в сохраненных образцах сыворотки крови, взятых у 250 пациентов с колоректальным раком и аналогичных по характеристикам лиц контрольной группы. Медиана содержания гастрина была аналогичной в обеих группах, но повышенный уровень гастрина ассоциировался с 4-кратным повышением относительного риска развития колоректального рака [55]. Этот вопрос изучался в последующих популяционных ретроспективных исследованиях, но они не смогли подтвердить, что ИПП повышают риск развития колоректального рака. Злокачественные опухоли толстой кишки растут медленно, однако даже при проведении отдельного анализа в подгруппе пациентов, принимающих ИПП на протяжении ≥7 лет, не отмечено какого-либо изменения полученных результатов [56].

Каковы преимущества применения ИПП?

Доказательства преимуществ применения ИПП для лечения пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта, а также с целью профилактики НПВП-индуцированных кровотечений приведены в таблице 3.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Воздействие кислоты желудочного сока на слизистую оболочку дистального отдела пищевода вызывает воспалительный процесс, и кратковременное применение ИПП высокоэффективно в лечении ГЭРБ [57]. При осложненной ГЭРБ долгосрочная поддерживающая терапия ИПП эффективно предотвращает рецидив эзофагита (80% на фоне терапии ИПП в сравнении с 49% при терапии H_2-блокаторами рецепторов гистамина [58]) и формирование стриктур пищевода (46% на фоне терапии ИПП в сравнении с 30% при терапии H_2-блокаторами рецепторов гистамина [59]). При неосложненной ГЭРБ имеется меньшая определенность в отношении необходимости ежедневной поддерживающей терапии ИПП [60]. В исследовании с участием пациентов с неосложненной ГЭРБ, у которых достигнут ответ на краткосрочную терапию ИПП и которые в дальнейшем были рандомизированы для приема ИПП «по требованию» и плацебо, выявлено, что у 83% пациентов, получавших ИПП, через 6 мес симптомы отсутствовали по сравнению с 56% в группе плацебо [61]. Другие РКИ подтверждают, что большинство пациентов с неосложненной ГЭРБ успешно обходятся без постоянной долгосрочной терапии ИПП или им достаточно длительного применения ИПП в режиме «по требованию» [62].

Пищевод Барретта

У пациентов с симптомной ГЭРБ и пищеводом Барретта терапия ИПП эффективно купирует симптоматику и потенциально способна оказывать химиопрофилактический эффект, в частности потому, что наличие симптомов рефлюкса является известным фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП) [63]. У пациентов с пищеводом Барретта, у которых симптомы ГЭРБ отсутствуют [64], ИПП назначают преимущественно с целью снижения риска прогрессирования заболевания до АКП [65]. Эпидемиологические исследования в целом подтверждают эту практику, но в настоящее время нет рандомизированных данных, напрямую демонстрирующих, что ИПП предотвращают прогрессирование пищевода Барретта до АКП [66].

Профилактика кровотечения у пациентов группы высокого риска, принимающих НПВП

НПВП вызывают повреждение слизистой оболочки ЖКТ посредством реализации многочисленных механизмов, включая ингибирование циклооксигеназы и снижение уровня простагландинов. Достигаемая на фоне применения ИПП кислотосупрессия уменьшает это повреждение и таким образом снижает риск язвообразования и возникновения язвенного кровотечения [67]. В РКИ отмечалось снижение на 10-15% абсолютного риска образования язвы [68] и развития язвенного кровотечения у пациентов группы высокого риска после 6-12 мес терапии ИПП в сравнении с плацебо [69].

Соотношение рисков и преимуществ долгосрочного применения ИПП

Несмотря на достаточно внушительный перечень потенциальных нежелательных эффектов, ассоциированных с терапией ИПП, уровень их доказанности систематически низкий или очень низкий. Кроме того, степень повышения абсолютного риска у отдельных пациентов незначительна, особенно при дозировании препарата один раз в сутки. Долгосрочный прием ИПП рекомендован пациентам с осложненной ГЭРБ, неосложненной ГЭРБ и наличием объективно доказанной избыточной кислотопродукции, пищеводом Барретта с симптомами ГЭРБ, а также для профилактики НПВП-индуцированных кровотечений в группах высокого риска. У пациентов других категорий благоприятное соотношение пользы и риска терапии ИПП является менее четким.

Какие меры можно предпринять для снижения потенциальных рисков при долгосрочной терапии ИПП?

Снизить потенциальные риски применения ИПП можно попытаться путем уменьшения доз ИПП или применения дополнительных лекарственных средств. Литература, касающаяся снижения доз ИПП, скудна, данные практически полностью ограничиваются пациентами с неосложненной ГЭРБ. Большинство пациентов с неосложненной ГЭРБ могут снизить риск путем перехода с приема ИПП 2 раза в сутки на прием 1 раз в сутки [70]. В одном исследовании треть пациентов с неосложненной ГЭРБ, симптомы которой облегчались с помощью ИПП, были успешно переведены на прием H_2-блокаторов рецепторов гистамина, а еще 16% пациентов смогли полностью отказаться от какой-либо кислотосупрессии [71]. В ситуациях, когда пациенты с неэрозивной ГЭРБ не могут обойтись без приема ИПП, им обычно помогает терапия «по требованию» [62]. Поскольку снижение потребления ИПП в этом клиническом сценарии часто оказывается успешным, логично периодически повторно оценивать состояние больных, получающих долгосрочную терапию ИПП. Это необходимо для того, чтобы убедиться, что им назначена самая низкая доза препарата, достаточная для контроля заболевания.

В то же время пациенты с осложненной ГЭРБ обычно не могут уменьшить потребление ИПП [72]. Наиболее сложной категорией являются больные, у которых эффективен ежедневный прием ИПП, но при отказе от этого режима терапии отмечается возобновление симптоматики. Поскольку такие пациенты сталкиваются с необходимостью пожизненной терапии ИПП, рекомендуется объективно установить кислотозависимый характер патологии (например, путем выполнения амбулаторного внутрипищеводного импеданс-рН-мониторинга). Это может позволить

Продолжение на стр. 26.

Таблица 3. **Резюме доказательств в отношении преимущества долгосрочного применения ИПП при ГЭРБ, пищеводе Барретта и с целью профилактики НПВП-индуцированных кровотечений**

Потенциальный нежелательный эффект	Типы исследований	Фактор, отрицательно влияющий на валидность	Общее качество доказательств
ГЭРБ с эзофагитом или стриктурой пищевода	• Обсервационные • РКИ	• Возможность проекции результатов на пациентов с нетяжелым эзофагитом • Отсутствие данных долгосрочных наблюдений	От среднего до высокого
ГЭРБ без эзофагита или стриктуры пищевода	• Обсервационные • РКИ	• Возможность проекции результатов на пациентов с относительно легкими симптомами • Отсутствие данных долгосрочных наблюдений • Отсутствие объективных данных об исходе	Среднее
Пищевод Барретта с ГЭРБ	• Обсервационные • РКИ	• Непрямые доказательства, экстраполированные с ГЭРБ • Отсутствие данных долгосрочных наблюдений	От среднего до высокого
Пищевод Барретта без ГЭРБ	• Обсервационные	• Несогласующиеся результаты • Незначительная величина эффекта	Низкое
Профилактика НПВП-индуцированных кровотечений	• Обсервационные • РКИ	• Возможность проекции результатов на пациентов с низким исходным риском кровотечения • Отсутствие данных долгосрочных наблюдений	Высокое

Примечание: оценки качества доказательств основаны на методологии рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE Working Group) [77].

D.E. Freedberg, отдел заболеваний пищеварительной системы и печени, Медицинский центр Колумбийского университета, г. Нью-Йорк;
L.S. Kim, Гастроэнтерологический центр Южного Денвера, г. Литтлтон; **Y.-X. Yang**, отдел гастроэнтерологии,
Школа медицины Перельмана, Университет Пенсильвании, г. Филадельфия, США

Риски и преимущества долгосрочного применения ингибиторов протонной помпы: экспертный обзор и передовые практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации

Продолжение. Начало на стр. 23.

выявить пациентов с незначительной корреляцией между симптомами и кислотным рефлюксом. Именно у этих пациентов необходимо прилагать настойчивые усилия для прекращения терапии ИПП или сокращения их потребления [73].

Литература в отношении использования дополнительных средств для снижения потенциальных рисков терапии ИПП также ограничена. Показано, что пробиотики обладают незначительным эффектом в профилактике антибиотикассоциированной диареи, но их никогда не оценивали в качестве средства профилактики развития инфекций у пациентов, получающих долгосрочную терапию ИПП [74]. Поскольку абсолютные показатели частоты развития инфекций крайне низки, маловероятно, что пробиотики принесут пользу в этой клинической ситуации.

Дополнительное назначение кальция и витамина D не сопровождается убедительным снижением риска переломов [75]. Следовательно, маловероятно, что стратегия рутинного восполнения дефицита кальция и витамина D (либо других витаминов) у лиц, получающих долгосрочную терапию ИПП, принесет им пользу. Аналогичным образом нецелесообразно рекомендовать рутинную проверку МПКТ либо рутинный мониторинг уровней витамина D и минералов у лиц, длительно принимающих ИПП. Следует отметить, что многие взрослые люди получают кальций и другие витамины в количествах ниже от рекомендованных суточных норм (РСН) потребления. У этих лиц представляется обоснованным увеличить их потребление с пищей до уровней, соответствующих РСН [76].

В целом наиболее оптимальные современные стратегии снижения потенциальных рисков долгосрочной терапии ИПП заключаются в том, чтобы избегать их назначения не по показаниям, а при наличии таковых – снижать дозу препаратов до минимально эффективной.

Выводы

Исходно существующие различия между пациентами, получающими ИПП, и лицами, не принимающими эти препараты, усложняют ретроспективное исследование их потенциальных нежелательных эффектов. Несмотря на значительное количество проведенных исследований, общее качество доказательств в отношении нежелательных эффектов ИПП является низким либо очень низким. При надлежащем назначении ИПП их преимущества очевидно перевешивают риски. При ненадлежащем назначении ИПП незначительные риски становятся более значимыми, поскольку отсутствует потенциальное преимущество терапии. В настоящее время нет достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать какие-либо специфические стратегии снижения риска развития нежелательных эффектов ИПП.

D.E. Freedberg, L.S. Kim and Y.-X. Yang.
The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2017; 152: 706-715.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Перевела с англ. ***Елена Терещенко***

При содействии ООО «Такеда Украина»
UA/ (PPIF)/0917/0041

Рекомендации по оптимальной клинической практике

Рекомендация 1. Пациенты с ГЭРБ и осложнениями, связанными с повышенной кислотопродукцией (то есть эрозивным эзофагитом и пептической стриктурой пищевода), должны принимать ИПП для быстрого заживления повреждений слизистой оболочки и достижения долгосрочного контроля симптомов.

Обоснование: ИПП высокоэффективны в заживлении повреждений при эзофагите и в контроле симптомов ГЭРБ, и это преимущество очевидно перевешивает риски, связанные с применением ИПП. Нет доказательств в пользу или против применения ИПП у бессимптомных пациентов с ГЭРБ и зажившими повреждениями пищевода или в пользу применения ИПП свыше 12 мес.

Рекомендация 2. У пациентов с неосложненной ГЭРБ, у которых получен ответ на краткосрочную терапию ИПП, следует в последующем предпринять попытку прекратить ее или снизить дозу принимаемых препаратов. У пациентов, которым не удается снизить частоту применения или дозу ИПП, следует рассмотреть возможность проведения амбулаторного внутрипищеводного импеданс-pH-мониторинга перед принятием решения о пожизненной терапии ИПП для того, чтобы помочь разграничить ГЭРБ от функционального синдрома. Наилучшими кандидатами для использования этой стратегии могут быть пациенты с преимущественно атипичной симптоматикой или те больные, у которых отсутствует очевидная предрасположенность к ГЭРБ (например, центральное ожирение, большая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы).

Обоснование: краткосрочная терапия ИПП высокоэффективна при неосложненной ГЭРБ. У большинства пациентов с неосложненной ГЭРБ достигается ответ на краткосрочное применение ИПП, они могут впоследствии снизить потребление ИПП до доз, которые ниже стандартных суточных. Поскольку пациенты, которые не могут снизить частоту применения или дозу ИПП, сталкиваются с необходимостью пожизненной терапии, в этой ситуации следует рассмотреть обследование с целью выявления кислотозависимого расстройства. Однако доказательства высокого качества, на которых бы основывалась данная рекомендация, отсутствуют.

Рекомендация 3. Пациенты с пищеводом Барретта и симптомной ГЭРБ должны получать долгосрочную терапию ИПП.

Обоснование: ИПП характеризуются четким преимуществом в купировании симптоматики и возможным преимуществом в замедлении прогрессирования поражения у пациентов с пищеводом Барретта. Вероятно, у этих пациентов долгосрочная терапия ИПП принесет чистую пользу.

Рекомендация 4. У пациентов с бессимптомным течением пищевода Барретта следует рассмотреть долгосрочное применение ИПП.

Обоснование: доказательства того, что ИПП замедляют прогрессирование поражения при пищеводе Барретта, обладают низким качеством, но доказательства нежелательных эффектов ИПП также характеризуются низким качеством.
Поскольку по обоим аспектам этого вопроса отсутствуют доказательства высокого качества, эта рекомендация является слабой и такое решение должно приниматься индивидуально относительно каждого конкретного пациента.

Рекомендация 5. Пациенты с высоким риском развития язвенных кровотечений вследствие приема НПВП должны принимать ИПП, если они продолжают получать НПВП.

Обоснование: ИПП высокоэффективны в профилактике язвенных кровотечений у надлежащим образом отобранных пациентов, принимающих НПВП, и это преимущество очевидно превышает риски, связанные с применением ИПП.

Рекомендация 6. При долгосрочном применении ИПП их дозу следует периодически пересматривать с целью назначения минимально эффективной дозы, обеспечивающей контроль заболевания.

Обоснование: лица, получающие долгосрочную терапию ИПП, часто принимают их в дозах, превышающих необходимые для контроля заболевания. Поскольку снижение дозы ИПП часто оказывается успешным, логично периодически переоценивать дозировку ИПП для назначения минимально необходимой дозы.

Рекомендация 7. У лиц, получающих долгосрочную терапию ИПП, не следует рутинно использовать пробиотики для предотвращения развития инфекций.

Обоснование: отсутствуют доказательства в пользу или против применения пробиотиков с целью предотвращения развития инфекций у лиц, получающих долгосрочную терапию ИПП.

Рекомендация 8. Лица, получающие долгосрочную терапию ИПП, не должны рутинно увеличивать потребление кальция, витамина B_{12} или магния, выходя за рамки РСН.

Обоснование: отсутствуют доказательства в пользу или против использования витаминов или добавок за рамками РСН у лиц, получающих долгосрочную терапию ИПП. Многие взрослые принимают ряд витаминов и минералов в количествах, меньших РСН, поэтому у них обоснованно увеличение потребления этих веществ с пищей до соответствующих РСН уровней независимо от использования ИПП.

Рекомендация 9. У лиц, получающих долгосрочную терапию ИПП, не следует проводить рутинный скрининг или мониторинг МПКТ, сывороточных уровней креатинина, магния или витамина B_{12}.

Обоснование: отсутствуют доказательства в пользу или против специализированных исследований у пациентов, длительно принимающих ИПП. Такой скрининг (например, с целью выявления железодефицита или недостаточности витамина B_{12}) может быть предложен, но его польза не доказана.

Рекомендация 10. Конкретные лекарственные препараты из класса ИПП не следует выбирать на основании потенциальных рисков.

Обоснование: отсутствуют убедительные доказательства для ранжирования препаратов из класса ИПП в зависимости от риска.

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Останнім часом багато вчених стверджують, що кишкову мікробіоту (КМ) можна розглядати як ще один орган травної системи. Вона складається з величезної кількості клітин і містить у 100 разів більше генів, ніж організм-господар. Існує геном, який успадковується, і геном, який можна змінити за допомогою дієти, хірургічного втручання або прийому антибіотиків. Якщо геном змінюється, порушень зазнають майже всі аспекти фізіології організму-господаря. Мікробіом людини є системою, на яку тривалий час не зважали, хоча вона відіграє значну роль у біології людини та її розвитку.

С.М. Ткач

Протягом останнього десятиліття, зокрема, через відкритий доступ до досліджень, які ґрунтуються на спостереженні з використанням новітнього покоління технологій секвенування та метаболічного профілювання, КМ стали асоціювати як зі зміцненням здоров'я, так і з ініціюванням або хронічним перебігом різних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи інших хвороб.

З початком постметагеномної ери ми повинні відійти від простих спостережень і визначити, що є лише кореляцією, а що має причинно-наслідкові зв'язки, зосередивши свої зусилля й ресурси на останніх. Постметагеномна ера забезпечує нові терапевтичні мішені на основі ліпшого розуміння механізмів взаємодії мікробіоти з фізіологією організму-господаря. Врешті-решт ми прагнемо інтегрувати дані про мікробіоту індивіда в ту чи іншу форму персоналізованої медицини, щоб призначати лікування більш ефективно й цілеспрямовано. Пізнання патофізіології захворювання дозволить точніше стратифікувати різні патологічні стани, а також визначити, чи дійсно КМ є потенційною терапевтичною мішенню, яку можна модулювати з метою усунення конкретних захворювань.

Нижче наведено оновлену інформацію про взаємозв'язок КМ із захворюваннями ШКТ та порушеннями обміну речовин, що дозволить зрозуміти, як він може вплинути на клінічну практику.

Сучасні уявлення про КМ

Упродовж останнього десятиліття реалізовано кілька масштабних проектів, наприклад, проект, присвячений мікробіому людини, в якому досліджували не тільки КМ, а й мікробіоту шкіри, порожнини рота, носа, піхви тощо. ШКТ – надзвичайно складне середовище для вивчення та опису. Зараз багато досліджень зосереджено на КМ, оскільки вона характеризується найбільшою щільністю й кількістю відкритих бактерій. Попри те що отримати свіжі зразки фекалій відносно легко, дані їх аналізу не відображають повної мікробіологічної картини кишечника. З нечисленних досліджень відомо про те, що тонкий кишечник також містить дуже велику кількість бактерій, склад яких змінюється більш динамічно порівняно з товстим кишечником, але дослідити їх значно складніше. Стан мікробіоти товстої кишки значною мірою зумовлений ефективною деградацією складних неперетравлених вуглеводів, натомість тонка кишка має здатність до швидкого імпорту й перетворення відносно невеликих вуглеводів, а також швидкої адаптації до загальної поживної доступності речовин.

Дослідження КМ проводяться переважно у країнах Північної Америки і Західної Європи, значно рідше – Азії, Африки чи Південної Америки, але їх кількість дедалі зростає. Підвищений інтерес до КМ зумовлений прогресом у застосуванні кількох нових «омік»-технологій, таких як геноміка, метабіоміка, метагеноміка, метаболоміка та ін.

Що нам відомо про КМ?

ШКТ часто розглядають як систему двох основних філотипів (*Firmicutes і Bacteroidetes*), хоча представники ще щонайменше 10 різних філотипів відіграють важливу роль у його нормальному функціонуванні. Аналіз КМ відносно великих когорт індивідуумів (наприклад, понад 100) показує, що в усіх досліджуваних співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes є різним. Вивчення КМ переважно орієнтоване на бактерії; тільки в невеликій кількості відповідних досліджень вивчалися вірусний компонент (віром) і мікроеукаріоти (найпростіші і гриби).

Наразі ми до кінця не розуміємо основних закономірностей, наприклад, чому навіть значна зміна відносної чисельності груп організмів призводить лише до незначної зміни кількості бактерій. Однак є докази на користь того, що виснаження одного виду, наприклад *Faecalibacterium prausnitzii*, що належить до типу *Firmicutes phylum*, пов'язане із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Водночас у науковій літературі можна знайти контраргументи щодо участі цих видів у розвитку ЗЗК. Ця невідповідність яскраво демонструє поточний стан розуміння порушеного питання. Відомо, що КМ має важливе значення для нормального функціонування й розвитку організму-господаря, але досі не з'ясовано, які саме види відіграють ключову роль і чи функції всієї КМ є більш важливими за будь-який окремий мікроорганізм індивідуума. А втім, це надто спрощений погляд. У деяких випадках відмінності видів можуть полягати в тому, чи є вони патогеном/патобіотом або пробіотиком: наприклад, одні штами *Escherichia coli* асоціюються із ЗЗК і колоректальним раком (КРР), а інші можуть бути використані як пробіотики.

Кишкову мікробіоту формують переважно п'ять філотипів бактерій, причому приблизно 160 видів бактерій співіснують у товстому кишечнику будь-якого індивідуума. Процеси, в яких беруть участь ці види бактерій, відбуваються в кишковому тракті кожної людини, на підставі чого можна припустити, що функція КМ є більш важливою, ніж ідентичність видів, які її забезпечують. Однак відмінності у складі КМ теж мають значення, оскільки можуть впливати на ефективність її функції. Наприклад, хоча кожна людина має здатність синтезувати коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), способи їх синтезу та ефективність є різними.

Дієтична модифікація КМ

Метаболічна активність КМ

Основна функція КМ – її метаболічна діяльність, а саме – вуглеводна ферментація, що забезпечує продукцію енергії та збереження вуглецю в товстому кишечнику. Головні й найбільш поширені види КМ, у тому числі продуценти КЛЖК, відіграють ключову роль у початковій деградації складних рослинних полісахаридів. Разом із видами, котрі спеціалізуються на олігосахаридній ферментації (наприклад, біфідобактеріями), вони беруть участь у вивільненні КЛЖК і газів, які також використовуються як джерело вуглецю та енергії іншими спеціалізованими бактеріями (наприклад, сульфат-відновлюючими бактеріями та метаногенами). Ефективне перетворення складних перетравлюваних вуглеводів на КЛЖК є важливим не лише для мікробних груп, а і для організму-господаря, оскільки 10% наших потреб в енергії задовольняються за рахунок процесів ферментації, що відбуваються в товстій кишці. Такі КЛЖК, як бутират і пропіонат, беруть участь у регуляції фізіології та імунних функцій кишечника, тоді як ацетат є субстратом для ліпогенезу і глюконеогенезу.

Нещодавно встановлено ключову роль цих метаболітів у регуляції: імунної функції на периферії, правильної імунної відповіді, оральної толерантності й редукції запального процесу; запального процесу в жировій тканині. Вуглеводна ферментація відбувається переважно у проксимальній частині товстої кишки, принаймні в тих людей, котрі дотримуються західного стилю харчування. Оскільки вуглеводи виснажуються в процесі просування їжі в дистальному напрямку, КМ переключається на інші субстрати, такі як протеїни та амінокислоти. У результаті ферментації амінокислот крім вивільнення корисних КЛЖК продукується широкий спектр потенційно шкідливих сполук, окремі з яких спричиняють розвиток кишкових захворювань, таких як рак товстої кишки або ЗЗК.

Досліди на тваринах та *in vitro* показують, що деякі сполуки, такі як аміак, фенол, р-крезол, певні аміни та гідрогенсульфіди (сірководень), відіграють важливу роль у розвитку синдрому «дірявої кишки» (підвищеної кишкової проникності), можуть призвести до запалення, пошкодження ДНК або прогресування раку. Вживання харчових волокон або рослинних продуктів навпаки сприяє попередженню розвитку зазначених захворювань, що підкреслює важливість підтримування здорової КМ та вуглеводної ферментації. Визнання вуглеводної ферментації основною функцією КМ забезпечує наукове підґрунтя для раціонального використання функціональних продуктів, вживання яких поліпшує здоров'я кишечника, а також для здійснення впливу на мікробіоту, пов'язану із системною фізіологією організму-господаря. Про це свідчать нещодавно встановлені осі зв'язків, такі як «кишечник – печінка», «кишечник – мозок» і «кишечник – мозок – шкіра».

Три «П» для здоров'я кишечника: пробіотики, пребіотики та поліфеноли

Існує кілька найбільш визнаних дієтичних стратегій для моделювання метаболічної/імунологічної активності КМ людини, серед яких вживання пробіотиків, пребіотиків і поліфенолів. Отримано багато позитивних результатів застосування різних пробіотичних штамів проти низки хвороб у піддослідних тварин, однак дані, отримані під час дослідів у людей, є неоднозначними. Це пояснюється або неналежним проведенням досліджень, або невідповідним вибором штамів. Окрім цього, ми не можемо цілковито бути впевненими в самій природі пробіотиків, які не вважаються біоактивними речовинами та не підлягають традиційній оцінці ефективності, скажімо, метааналізу (якщо не обмежується одним штамом), оскільки всі вони – унікальні живі організми і їх лікувальні властивості є штамоспецифічними.

При виборі штамів пробіотиків для вивчення рідко враховувалися механізми їх дії, що призвело до суперечливості спостережень та скомпрометувало цей напрям досліджень. Але все ж таки є кілька винятків, серед яких варто згадати дослідження Jones і співавт., які виділили штам *Lactobacillus reuteri* для визначення його здатності знижувати рівень холестерину в пацієнтів з гіперхолестеринемією. У двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях показано, що застосування цього штаму значно знижує рівень загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Окрім цього, дослідники відкрили кардинально новий механізм зменшення вмісту та поглинання жирів у кишечнику – через ядерні фарнезоїдні Х-рецептори (FXR).

Пребіотики – це певний вид клітковини, що після ферментації стає посередником у помірних змінах КМ. Зазвичай характерним є збільшення відносного рівня бактерій, наприклад, збільшення біфідобактерій або деяких продуцентів бутирату, що розглядається як позитивні зміни. Так само, як і у випадку з пробіотиками, незважаючи на переконливі результати дослідів на тваринах, котрі засвідчили їх ефективність у профілактиці та лікуванні багатьох хвороб, таких як ЗЗК, рак товстої кишки, ожиріння, діабет 2-го типу і серцево-судинні захворювання, дані, отримані в дослідженнях за участю людей, є неоднозначними. Вивченню пребіотиків присвячено менше добре спроектованих клінічних досліджень порівняно з пробіотиками, окрім цього, є проблеми, пов'язані з дозами пребіотиків. Пребіотики, ефективність яких показана в дослідженнях на тваринах, включали, як правило, 10% масової частки дієти, що для організму людини становить близько 50 г на добу.

Продовження на стор. 28.

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Продовження. Початок на стор. 27.

Однак у міру накопичення наших знань про екологію КМ стає зрозуміло, що саме концепція пребіотиків перебуває в основі розуміння КМ як переважно сахаролітичних і ферментативних спільнот мікробів, призначених разом із травною системою видобувати енергію та вуглець зі складних полісахаридів рослин, які інакше були б втрачені з фекаліями.

Поліфеноли – це клас різноманітних вторинних метаболітів рослин, які часто асоціюються з кольором, смаком і захисними механізмами фруктів та овочів. Вони вже давно вивчені як клас сполук, наявних в усіх рослинних продуктах та здатних впливати на фізіологічні процеси, запобігаючи асоційованим з харчуванням хронічним захворюванням. КМ відіграє важливу роль у перетворенні харчових поліфенолів на абсорбуючі біологічно активні види, оскільки діє на 95% харчових поліфенолів, які досягли товстого кишечника. Результати останніх досліджень показують, що додавання в їжу поліфенольних екстрактів, особливо безалкогольного поліфенольного екстракту червоного вина та флаванолів какао, модулює КМ людини до кращого профілю щодо «зміцнення здоров'я» шляхом збільшення відносного вмісту біфідо- та лактобактерій. Отримані дані ще раз підкреслюють важливе значення деяких функціональних харчових продуктів, складові яких задіяні в основних екологічних процесах, у регулюванні структури і функції КМ, сприяючи здоров'ю організму-господаря.

Захворювання, пов'язані з ожирінням, і КМ

Починаючи приблизно з 2004 р. пробні дослідження Gordon і співавт. продемонстрували потенційний зв'язок між КМ і розвитком фенотипу ожиріння. У мишей з ожирінням встановлено збільшення відносної чисельності *Firmicutes* і пропорційне зменшення *Bacteroidetes*. Це підтвердили результати дієтичних досліджень у людей, згідно з якими зменшення маси тіла в осіб з ожирінням (індекс маси тіла – ІМТ – >30) супроводжувалося збільшенням відносного вмісту *Bacteroidetes*. Проте, як випливає з результатів більшості досліджень за участі людей, твердження про зв'язок розвитку ожиріння із зменшенням співвідношення *Bacteroidetes* до *Firmicutes* (B/F), є суперечливим. Це, ймовірно, зумовлено неоднорідністю генотипу і способу життя різних людей. У ході недавно проведених досліджень виявилося, що дієта, особливо пов'язана зі споживанням жирів, є потужним модулятором мікрофлори, зокрема, у споріднених і стандартизованих за віком лабораторних тварин. З'являється дедалі більше доказів, що високе споживання жирів більше, ніж ожиріння як таке, безпосередньо впливає на мікрофлору і пов'язані з нею клінічні параметри. Однак в огрядних і худих людей, показники маси тіла яких виходять за межі нормальних значень ІМТ, мікробіом зазнає впливу принципово різних «екологічних» факторів, у тому числі гормональних та дієти. На додачу до цього етіологія ожиріння і спричинених ним метаболічних порушень (низький рівень запалення, гіперліпідемія, гіпертензія, непереносимість глюкози і діабет) свідчить про складні взаємодії багатьох генетичних, поведінкових та екологічних факторів. Зрештою, точність ІМТ як індикатора ожиріння є обмеженою: 25% людей з ожирінням насправді можна вважати метаболічно здоровими (з нормальним метаболізмом ліпідів і глюкози). Тому встановлення зв'язку мікробного складу кишечника безпосередньо і винятково з ожирінням у людей залишатиметься складним питанням через різні супутні фактори в межах неоднорідної популяції.

Ця складність зумовила перехід від лікування ожиріння як єдиного фенотипу до спроб корекції мікробного складу для впливу на різні функції, пов'язані з метаболічними синдромами, такими як цукровий діабет 2-го типу. Нещодавно проведено два метагеномні асоційовані дослідження за участю 345 представників азіатської та 145 жінок європеоїдної рас. В обох дослідженнях заново згенеровані групи метагеномних видових генів були використані як розпізнавальні маркери, які за допомогою математичного моделювання могли б краще диференціюватися між пацієнтами та контролем з вищою специфічністю, ніж аналогічний аналіз, заснований на будь-якій варіації геному людини або інших відомих факторах ризику, таких як високий ІМТ і збільшена окружність талії. На функціональному рівні кількість мембранних транспортерів і генів, пов'язаних з окислювальним стресом, у КМ пацієнтів було збільшено, тоді як біосинтез бутирату знизився. Хоча в обох дослідженнях відзначено високу подібність мікробних функцій закодованих генів, найбільш відмінні групи метагеномних видових генів між когортами відрізнялися (*Akkermansia* не впливали на показники в європейській групі, а *Lactobacillus* – в азійській). Це свідчить про те, що діагностичні біомаркери можуть бути специфічними для досліджуваної популяції.

В іншому метагеномному дослідженні вивчено бімодальний розподіл чисельності мікробних генів в осіб з ожирінням. Його учасників розподілили на осіб з високою генетичною кількістю (ВГК) та з низькою генетичною кількістю (НГК). Особи з ВГК характеризувалися вищою поширеністю імовірних протизапальних видів, таких як *F. prausnitzii*, і збільшенням виробничого потенціалу органічних кислот (у тому числі бутирату). На відміну від них, в осіб з НГК відзначено високу відносну чисельність потенційно прозапальних *Bacteroides spp.* і генів, що беруть участь у відповіді на окисний стрес. Примітно, що лише біохімічні змінні, пов'язані з ожирінням, такі як резистентність до інсуліну, були значно взаємопов'язані з групою генів, а власне маса тіла та ІМТ – ні, що підкреслює неадекватність ІМТ як індикатора ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних розладів (ОПМР). У супровідному документі зазначено, що внаслідок ваги зниження маси тіла, зумовленого дієтою, значно збільшилася чисельність генів в осіб із ВГР, що було пов'язано з поліпшенням обміну речовин. Хоча чисельність генів повністю не відновилася, ці дані підтверджують встановлений зв'язок між довгостроковими дієтичними звичками і структурою КМ. Також у згаданому документі є припущення, що постійного регулювання КМ можна досягти за допомогою дієти.

Більшість досліджень, присвячених вивченню КМ, були виключно кореляційними, але нещодавно виявлено причинно-наслідковий зв'язок між гомеостазом глюкози в організмі-господарі та мікробним складом кишечника. Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) від худих донорів особам з метаболічними синдромами істотно збільшила чутливість до інсуліну. ТФМ сприяла збільшенню концентрації фекального бутирату, мікробній різноманітності й відносному поширенню пов'язаних з продукцією бутирату бактерій, таких як *Roseburia intestinalis*.

Результати всіх цих досліджень надають достовірні докази того, що мікробіом відіграє істотну роль у гомеостазі енергії в організмі-господарі, у виникненні та розвитку ОПМР, хоча точні механізми досі не з'ясовані. Отримані в попередніх дослідженнях суперечливі результати можна пояснити використанням різних підходів, а також неоднорідністю в генотипі, способі життя й раціоні харчування людей в поєднанні з комплексною етіологією ОПМР. Однак складається більш чітка картина. Вважається, що кишечник людей з ОПМР включає мікробіом, асоційований із запаленням, із більш низьким потенціалом для продукції бутирату і зменшеною різноманітністю бактерій і/або кількістю генів. Хоча основною причиною розвитку ОПМР є переважання кількості спожитих калорій над кількістю витрачених, відмінність мікробної екології кишечника може бути важливим посередником і новою терапевтичною мішенню або біомаркером для прогнозування метаболічної дисфункції / ожиріння у більш пізньому віці.

Захворювання печінки і КМ

Сімдесят відсотків крові постачається в печінку з кишечника через систему ворітної вени, таким чином, вона постійно зазнає дії отриманих з кишечника факторів, у тому числі бактеріальних компонентів, ендотоксинів (ліпополісахаридів, ліпотейхоєвої кислоти та ін.) і пептидоглікanів. Численні клітини печінки – клітини Купфера, синусоїдальні клітини, жовчні епітеліальні клітини та гепатоцити – мають рецептори вродженого імунітету, відомі як патогенні рецептори розпізнавання, які реагують на постійне надходження з кишечника цих мікробних продуктів. Визнано, що КМ і хронічні захворювання печінки тісно пов'язані. Враховуючи природу кишкового дисбактеріозу, цілісність кишкового бар'єра й механізмів печінкової імунної відповіді на фактори, що надходять з кишечника, доцільно розвивати нові методи лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)

Етіологія НАЖХП є мультифакторною, зі значним впливом факторів зовнішнього середовища й генетичних факторів. Нещодавно проведені дослідження показали, що дисбактеріоз КМ може спричинити розвиток НАЖХП, асоційованої з ожирінням. Окрім цього, встановлено, що в пацієнтів з НАЖХП спостерігається низький рівень заселення кишечника мікробіотою і висока проникність стінки кишечника. У 1980-х рр. розвиток неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і низький рівень заселення кишечника мікроорганізмами були характерними для пацієнтів після шунтування тонкої кишки, а також регресування захворювання після лікування метронідазолом. На підставі цього можна зробити припущення про можливу роль бактерій кишечника в розвитку НАЖХП. У ході дослідів на мишах виявлено, що ураження інфламасом, асоційоване зі зростанням кількості *Bacteroidetes* і зменшенням числа *Firmicutes,* призводить до стеатозу печінки й запалення. Аналіз фекальної мікробіоти пацієнтів із НАЖХП і НАСГ показав різні результати, які варіювали залежно від демографічного статусу, ступеня тяжкості захворювання печінки і методу дослідження. Порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів із НАСГ був визначений низький рівень *Ruminococcaceae*. Дослідження, в якому здійснювали порівняльний аналіз КМ у дітей із НАСГ та ожирінням і у здорових дітей, показало, що в пацієнтів із НАСГ рівень *Escherichia* вищий, ніж в інших групах. Пацієнти з НАЖХП також мають високу проникність кишечника, що дає підстави припустити можливість потрапляння мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності в системний кровообіг.

Алкогольна хвороба печінки

Оскільки не в усіх алкозалежних спостерігається ураження печінки, імовірно, що хронічне зловживання алкоголем є важливим, але недостатнім для розвитку дисфункції печінки фактором. Численні спостереження за тваринами й людьми продемонстрували, що продукти життєдіяльності кишкових бактерій, такі як ендотоксини, можуть спричиняти запалення і діяти як кофактори в розвитку асоційованих з алкоголем уражень печінки. Рівень сироваткового ендотоксину в людей та гризунів з алкогольною хворобою печінки підвищений, і функція їх моноцитів спрямована на виділення цитокінів після дії ендотоксину. Алкоголь спричиняє ріст кишкових бактерій у людей: кількість бактерій була значно вищою в аспіраті порожнистої кишки в пацієнтів, які хронічно зловживають алкоголем, порівняно з контрольною групою. Така ж картина спостерігалась у пацієнтів з алкогольним цирозом. Рівень зростання кількості бактерій корелював з тяжкістю цирозу. Миші моделі Tsukamoto-French отримували перорально алкоголь протягом 3 тижнів, що призвело до відносного зростання кількості *Bacteroidetes* і *Akkermansia spp.* і зниження кількості *Lactobaccilus*, *Lactococcus* і *Pediococcus*, водночас у контрольній групі показано відносне переважання *Firmicutes*. Пацієнти з алкогольною хворобою печінки також мають підвищену проникність кишечника, що полегшує транслокацію бактерій і продуктів їх життєдіяльності до печінки.

Аутоімунні захворювання печінки

До них належать первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), первинний біліарний цироз (ПБЦ) та аутоімунний гепатит. Вони становлять щонайменше 5% всіх хронічних захворювань печінки. Хоча вважається, що це захворювання має аутоімунну етіологію, існує припущення, що важливу роль в їх патогенезі відіграє КМ, враховуючи те, що, по-перше, ПСХ тісно пов'язаний із ЗЗК, і, по-друге, печінка передає сигнали через жовчну кислоту.

У пацієнтів з ПСХ розвиваються різні форми ЗЗК. Таким чином, зв'язок між ПСХ і ЗЗК має важливе значення для розуміння патогенезу ПСХ, який досі залишається нез'ясованим. Однак цілком можливо, що в генетично схильних індивідуумів бактерії кишечника можуть

викликати патологічну імунну відповідь, яка врешті-решт призводить до пошкодження печінки та розвитку фіброзу. Нещодавно було продемонстровано, що пацієнти з ПСХ мають відмінний від здорових людей склад КМ. Проведений аналіз показав, що в пацієнтів з ПСХ і ЗЗК знижена кількість *Prevotella* і *Roseburia* (продуцентів бутирату) порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з ПСХ і ЗЗК майже повністю відсутні *Bacteroides* порівняно з пацієнтами з ЗЗК і контрольною групою і значно збільшена кількість *Escherichia*, *Lachnospiraceae, Megasphaera*. Рандомізовані контрольовані дослідження, в яких для лікування ПСХ використовувались антибіотики, показали їх вищу ефективність у поліпшенні біологічних сурогатних маркерів і гістологічних показників активності хвороби порівняно з лікуванням тільки урсодезоксихолевою кислотою. Існують дані, що в низці випадків у педіатричній практиці пероральний прийом ванкоміцину нормалізував або істотно поліпшив функціональні тести печінки. Існують докази того, що в пацієнтів з ПСХ порушена цілісність слизової оболонки, це підтверджує традиційну гіпотезу проникності – переміщення продуктів життєдіяльності мікроорганізмів до печінки і жовчовивідної системи, яке спричиняє запальну реакцію. Також було виявлено, що в пацієнтів з ПСХ порушені складні зв'язки між гепатоцитами, а також те, що інфузії непатогенних *E. coli* в портальний кровообіг спричиняють портальний фіброз у моделей тварин. Усі ці відкриття дозволяють припустити, що бактеріальні антигени переміщуються через пори і, ймовірно, руйнують стінку до портальної та біліарної системи, індукують патологічну імунну відповідь і беруть участь у патогенезі ПСХ.

ПБЦ – це хронічне холестатичне захворювання печінки невстановленої етіології. Загальноприйнятою є теорія аутоімунного генезу, згідно з якою його розвиток спричиняють фактори зовнішнього середовища в пацієнтів з генетичною схильністю. Поки що немає досліджень, предметом вивчення яких був би аналіз КМ у пацієнтів з ПБЦ, але феномен молекулярної мімікрії дозволяє припустити можливість механізму аутоімунної відповіді в пацієнтів з ПБЦ, коли антитіла в сироватці крові пацієнтів перехресно реагують зі збереженим компонентом піруватдегідрогеназного комплексу бактерій (Е 2 – PDCE2) *E. coli*, *Mycobacterium*, *Lactobacillus*, *Novosphingobium*. Отже, існує припущення, що ці бактерії (імовірно – із ШКТ) можуть ініціювати молекулярну мімікрію і сприяти розвитку ПБЦ у генетично схильних осіб.

Використання мікробіоти як метод лікування при хворобах печінки

Пробіотики виявились перспективними у зменшенні ураження печінки: вони знижують транслокацію бактерій і зменшують прояви запалення печінки. У нещодавно проведеному метааналізі зроблено висновок про те, що пробіотики знижують рівень печінкових амінотрансфераз, загального холестерину, фактора некрозу пухлин і покращують інсулінорезистентність у пацієнтів із НАЖХП. Недавні дослідження за участю пацієнтів з цирозом і асцитом показали, що пробіотик VSL#3 значно знижує портальну гіпертензію. У подальших дослідженнях оцінювалася ефективність ТФМ у корекції захворювань печінки шляхом передавання фенотипу НАЖХП від мишей зі стеатозом печінки до стерильних тварин. Однак існує необхідність у детальному та оперативному дослідженні, орієнтованому на вивчення механізму взаємозв'язків дисбактеріозу кишечника із запаленням, метаболічними та аутоімунними захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів.

Запальні захворювання кишечника і КМ

Попередні дослідження ролі бактерій у патогенезі ЗЗК концентрувалися на виявленні потенційного винуватця, який ініціює каскадну запальну реакцію, типову для ЗЗК. Розглядалися багато видів бактерій: *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*, різноманітні протеобактерії, у тому числі ентерогепатичний *Helicobacter, Campylobacter*, інвазивні та неінвазивні штами *E. coli*. Зараз у центрі уваги – припущення, що КМ повністю змінюється при ЗЗК. Концепція зміни мікробіоти, або дисбактеріозу, є, напевно, найбільш значущим досягненням у дослідженні ЗЗК за останні 10 років. Встановлення характерної зміни нормальної мікробіоти разом з розірванням зв'язку «господар – бактерії» є чи не найважливішою подією в дослідженні ЗЗК.

Зміни КМ неодноразово спостерігали в пацієнтів із ЗЗК, з деякими особливостями, пов'язаними з неспецифічним виразковим колітом (НВК) і хворобою Крона (ХК), при цьому найбільш важливим є зниження кількості *Firmicutes*. Це підтверджує гіпотезу про збільшення рівня *Bacteroides*, хоча також є повідомлення і про його зниження. Існує припущення про можливу просторову реорганізацію видів *Bacteroides* у пацієнтів із ЗЗК зі зростанням кількості *Bacteroides fragilis*, які становлять найбільшу частку бактеріальної маси в пацієнтів із ЗЗК на відміну від контрольної групи.

Зниження рівня різновидів *Firmicutes F. prausnitzii* зареєстровано в пацієнтів із ХК, особливо клубового відділу, хоча підвищення рівня *F. prausnitzii* спостерігалося в дітей із ХК. На підставі цього можна зробити припущення про неоднозначну роль цих видів, що потребує подальших досліджень. Інші дослідження також продемонстрували зниження рівня різновидів *Firmicutes* з меншою кількістю видів у пацієнтів із ЗЗК порівняно з контрольною групою. Зміни рівнів двох найбільших видів – *Firmicutes* і *Bacteroidetes* – пов'язані зі значним збільшенням кількості *Proteobacteria phylum*, що відіграє ключову роль у розвитку ЗЗК. У дослідженнях було продемонстровано зсув мікробіологічного балансу в бік зазначених типів, на підставі чого було зроблено припущення про їх агресивну роль в ініціюванні хронічного запалення в пацієнтів із ЗЗК. Збільшення кількості патогенних варіантів *E. coli* зареєстровано в пацієнтів із ХК клубового відділу ШКТ. Метагеном ЗЗК містить на 25% менше генів, ніж при здоровому ШКТ; дослідження метапротеому показало кореляційне зниження рівня білків і функціональних провідних шляхів. Як виявилося, ХК клубового відділу пов'язана зі зміною метаболізму бактеріальних вуглеводів і зв'язку «господар – бактерії», а також ферментів, які секретує господар. Це дослідження показало збільшення мікробних шляхів, які запобігають оксидативному стресу та імунній інвазії, що супроводжувалося зниженням біосинтезу КЛЖК і типовим метаболізмом вуглеводів та амінокислот. Цікавим є те, що схожі зміни метаболізму характерні також для інших запальних станів, таких як цукровий діабет 2-го типу, що може свідчити про універсальність мікробної відповіді на хронічне запалення та імунну активацію. Окрім цього, результати останніх досліджень свідчать про можливу участь у патогенезі ЗЗК вірусів, зокрема бактеріофагів *Caudovirales*.

Модуляція мікробіоти як метод лікування ЗЗК

Деякі клінічні випробування вже вивчали метод модуляції мікробіоти в пацієнтів із ЗЗК, багато з них передували ері генної інженерії. Такі дослідження доводять важливу роль КМ у розвитку ЗЗК, однак і зараз складно співвіднести індивідуальний підхід зі складною мультифакторною природою ЗЗК. Особливо це стосується різних фено- і генотипів і стадій захворювання, у тому числі і під час профілактики, у разі підтримання ремісії чи при лікуванні рецидивів хвороби.

Неспецифічний виразковий коліт

Одним з найбільш масштабних клінічних досліджень, присвячених ролі пробіотиків у лікуванні пацієнтів із ЗЗК, було використання *E. coli* (Nissle 1917) для підтримання ремісії при НВК. У подвійному сліпому дослідженні взяли участь 327 пацієнтів: вони отримували або пробіотик, або месалазин. Обидва види лікування були однаково ефективними. *E. coli* Nissle тепер вважається альтернативою 5-аміносаліцилату для підтримання ремісії при НВК. Опубліковано результати двох клінічних випробувань багатофункціонального пробіотика VSL#3, який регулює рецидиви при НВК. Обидва випробування продемонстрували, що високі дози пробіотика VSL#3 поліпшують перебіг захворювання, однак питання про те, чи є ці поліпшення клінічно значущими для пацієнтів, особливо порівняно з іншими методами лікування, досі залишається нез'ясованим. Альтернативним методом є ТФМ від здорового донора. Недавня доповідь і метааналіз показали, що, за даними 9 досліджень (8 когортних і 1 рандомізованого контрольованого дослідження), загалом у 45% пацієнтів вдалося досягти клінічної ремісії. У результаті аналізу когортних досліджень з'ясувалося, що тільки 36% пацієнтів досягли клінічної ремісії. При проведенні іншого метааналізу 2 рандомізованих контрольованих дослідження показали суперечливий результат. В одному дослідженні, учасникам якого 2 дози фекального трансплантата були введені через верхні відділи ШКТ, не встановлено відмінностей у клінічній та ендоскопічній картині між групою, пацієнтам якої проводили ТФМ, і контрольною групою (учасникам якої вводили аутогенний кал). У другому рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому пацієнтам з НВК щотижня робили фекальні клізми від здорових донорів або клізми-плацебо протягом 6 тижнів, у більшості пацієнтів, яким проводили ТФМ, спостерігалася ремісія, на відміну від учасників контрольної групи (клізми з водою). Нез'ясованими є питання стосовно способу та швидкості введення, а також оптимальних характеристик донора і реципієнта.

Хвороба Крона

Антибіотики дають хороший ефект в окремих групах пацієнтів з ХК, але деякі антибіотики можуть бути шкідливими та ускладнювати взаємодію «господар – мікробіота». У випадках використання метронідазолу й орнідазолу як профілактичних методів лікування в пацієнтів із ХК, яким проводили резекцію, спостерігався низький рівень рецидивів (клінічно й ендоскопічно). У кількох дослідженнях відзначено унікальну роль антибактеріальної терапії в лікуванні ХК, але загалом результати невтішні. Не існує клінічної доказової бази для використання пробіотиків і пребіотиків у лікуванні цього захворювання, хоча результати відкритого дослідження ефективності фруктоолігосахаридів при ХК були обнадійливими.

Колоректальний рак і КМ

Багато досліджень мікробіоти спрямовані на вивчення асоційованого з колітом раку або моделей раку мишей. Незважаючи на це, зростає кількість доказів того, що мікробіота товстого кишечника відіграє важливу роль в етіології спорадичного КРР. Тимчасова знижена стабільність і збільшення різноманітності КМ були виявлені в пацієнтів з діагностованим КРР, а метагеномні та метатранскриптомні дослідження визначили індивідуальний онкогенний мікробіом і наявність особливих видів бактерій, які вибірково поселяються на пухлинних і непухлинних ділянках.

З'явилося кілька суперечливих теорій, які пояснюють результати цих спостережень. Згідно з гіпотезами keystone-pathogen і alfa-bug, деякі види мікробіоти (такі як ентеротоксичні *B. fragilis*) характеризуються особливим видом вірулентності, який є протоонкогенним і змінює мікробіом, а бактерії, у свою чергу, викликають імунну відповідь слизової оболонки і зміни в епітеліальних клітинах товстого кишечника. Tjalsma і співавт. запропонували модель «водій – пасажир» для КРР: спочатку вроджені ШКТ-бактерії («водії») пошкоджують ДНК, що призводить до ініціювання КРР. Потім канцерогенез індукує зміни кишкової ніші, які сприяють проліферації опортуністичних бактерій («пасажирів»). Наприклад, у пацієнтів з КРР спостерігається більша різноманітність опортуністичних патогенів і грамнегативних анаеробних бактерій, але поки що не зрозуміло, є ці опортуністичні патогени результатом впливу мікросередовища в пацієнтів із КРР чи прогресування захворювання. Проте в пацієнтів з поліпами товстого кишечника виявлено більшу кількість бактерій і їх різноманітність порівняно з контрольною групою пацієнтів, в яких більша кількість *Proteobacteria* слизової оболонки і менша кількість *Bacteroidetes*. Це частково пояснюється тим, що захисна функція слизової оболонки спрямована на контроль мікробіоти. Наприклад, рівні альфа-дефензинів (захисних компонентів) значно підвищені при аденомах, що спричиняє підвищену антибактеріальну активність порівняно з нормальною слизовою оболонкою.

Сучасні дослідження включають невелику кількість пацієнтів з неоднорідністю вибірки, обмеженим пухлинним фенотипом і онкогенними даними. Незважаючи на це, на слизовій оболонці при КРР відзначається підвищення кількості деяких специфічних штамів (*Streptococcus gallolyticus, Enterococcus faecalis, B. fragilis, E. coli*), які експресують гени з властивостями, характерними для онкогенної трансформації, включаючи транслокацію М-клітин, ангіогенез, генотоксичність. При аденомі також було виявлено збагачення *Fusobacterium nucleatum* порівняно з нормальною тканиною, їх кількість є більшою в калі пацієнтів із КРР і аденомою, ніж у здорових. Фрагмент А *F. nucleatum* – спеціальний адгезин, який дозволяє бактерії приєднуватись і проникати в епітеліальні клітини, що викликає запальну відповідь і стимулює проліферацію клітин. Сьогодні також вивчаються нові механізми впливу білків, які виділяють незв'язані раніше бактерії, на проліферацію стовбурових клітин. Наприклад, Avr A – патогенний продукт *Salmonella* – активує сигнали бета-катеніну і збільшує онкогенез товстої кишки.

Діяльність дослідників також спрямована на метаболічні функції КМ та зв'язок харчування з етіологією КРР. Цілком імовірно, що метаболізм клітковини має вирішальне значення для цього. Метагеномні дослідження виявили зниження рівня продуцентів бутирату в пацієнтів із КРР, що у подальшому було підтверджено дослідами на тваринах. Мікробіом також відіграє важливу роль у метаболізмі сульфату через його асиміляційне зниження, що призводить до продукції цистеїну і метіоніну, і дисиміляційне зниження сульфату, що зумовлює продукцію гідрогенсульфату (H_2S). Ймовірно, H_2S сприяє

Продовження на стор. 30.

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Таблиця. **Основні аспекти впливу КМ на захворювання печінки і ШКТ**

Кишкова мікробіота
- Мікробіота ШКТ індивідуальна й варіабельна
- Зменшення різноманітності мікробіоти негативно впливає на здоров'я; збереження ключових функцій мікробіому є ще більш важливим

Модифікація харчування
- Вуглеводи є «їжею» для мікробіоти
- Пробіотики, пребіотики і поліфеноли поліпшують здоров'я опосередковано через мікробіоту

Ожиріння
- КМ є зовнішнім фактором ожиріння
- Поки що невідомі властивості мікробіоти можуть бути використані для лікування ожиріння і пов'язаних з ним метаболічних порушень

Хвороби печінки
- Кишковий дисбіоз може спричиняти гепатит
- Продукти життєдіяльності бактерій можуть спричиняти запалення печінки

ЗЗК
- Зміни мікробіоти перебувають в основі патогенезу ЗЗК; ці захворювання можуть бути спричинені генетичними факторами чи факторами навколишнього середовища
- Корекція мікробіому є привабливим методом усунення причини захворювання

КРР
- Патогени, такі як *Fusobacterium nucleatum*, занадто експресовані при аденомі й раку товстого кишечника
- Харчування «високого ризику» (з переважанням продуктів із високим умістом жирів і білків) може модулювати цей ризик через вплив на метаболічні процеси, пов'язані з мікробіотою
- КМ може спричиняти первинне пошкодження ДНК через специфічні білки чи метаболіти
- Харчування відіграє важливу роль у формуванні складу мікробіоти і таким чином впливає на ризик розвитку захворювання

Продовження. Початок на стор. 27.

розвитку КРР, оскільки кишкова дезінтоксикація H_2S також знижена в пацієнтів із КРР. Існують докази, що відмінності в генотипі господаря, які стосуються вуглеводів дистального відділу ШКТ, пов'язані з особливостями харчування. Отже, зміни складу і функцій постійної мікробіоти залежать від особливостей харчування. Тому, можливо, у пацієнтів з генетичною схильністю до КРР є метаболічно активні бактерії, наявність яких визначається генетичним матеріалом, сімейним оточенням і звичним раціоном. Існують також інші докази важливої ролі мікробіоти в розвитку раку. В афроамериканців у товстому кишечнику переважають *Bacteroidetes*; водночас в африканців більша кількість *Prevotella*. В афроамериканців високий ризик розвитку КРР, можливо, асоційований з мікробіотою, яка сформувалася завдяки особливостям харчування та впливу екології. Експресія Ki67 слизової оболонки (біомаркера ризику розвитку раку) може знижуватись і підвищуватись протягом 2 тижнів після збільшення кількості клітковини (більше 50 г на день) у харчуванні афроамериканців або споживання великої кількості жирів, білків, недостатньої кількості волокон у харчуванні африканців. Ці короткочасні втручання призводять до взаємних змін структури мікробіому, що змінює міжіндивідуальні відмінності в експресії генів. Дієта з переважанням продуктів тваринного походження збільшує кількість жовчотолерантних мікроорганізмів (*Alistipes, Bilophila, Bacteroides*) і знижує рівень *Firmicutes,* які метаболізують рослинні полісахариди (*Roseburia, Eubacterium rectale, Ruminococcus bromii*).

Висновки

Протягом останніх десятиліть науковий інтерес до мікробіому людини значно зріс. Важливим стало усвідомлення, що коменсальні мікроорганізми, у тому числі КМ, не просто є резидентами, а й можуть керувати деякими важливими функціями макроорганізму. У стерильних гризунів продемонстровано драматичні наслідки видалення мікробіоти – це вплинуло майже на всі аспекти їх нормального функціонування. Намагаючись поглибити розуміння механізмів і ролі КМ у розвитку розглянутих захворювань, вчені сподіваються удосконалювати новітню терапію і новітні способи модулювання мікробіоти для лікування пацієнтів з різними захворюваннями та запобігання їх розвитку (табл.). Окрім цього, у деяких випадках аналіз КМ можна буде використовувати для діагностики хвороб, пов'язаних із ШКТ, ще до того, як їх можна діагностувати за допомогою звичайних методів дослідження. Зібрані дані також вказують, що мікробіота ШКТ є важливим фактором, який бере участь у метаболізмі медикаментів, наприклад, бактерія *Eggerthella lenta* інактивує дигоксин. Усвідомлюючи те, що ми живемо в часи персоналізованої медичної революції, вчені та лікарі-практики сподіваються в майбутньому використовувати цю інформацію для більш точного й ефективного лікування цілої низки захворювань.

Здоров'я України XXI століття
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті
www.health-ua.com

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

Лактімак Форте

Високі технології, унікальний склад мікроорганізмів на захисті кишківника!

7 ВИДІВ МІКРООРГАНІЗМІВ + ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ

Пригнічення росту та розвитку патогенних мікроорганізмів та відновлення нормальної мікрофлори. *Clostridium butyricum* – надійна профілактика псевдомембранозного коліту.

Лактімак Форте, Lactimac forte, дієтична добавка. *Склад:* 1 капсула уповільненого вивільнення містить: Lactobacillus acidophilus 500 млн, Lactobacillus rhamnosus 1 млрд, Sacchromyces boulardii 30 млн, Bifidobacterium lactis 275 млн, Bifidobacterium longum 1 млрд, Clostridium butyricum 2 млн, Bacillus clausii spores 2 млрд, Fructo oligosaccharides 100 мг. *Механізм дії:* Лактімак Форте містить збалансовану комбінацію пробіотика та пребіотика, які відновлюють нормальну мікрофлору кишечника та сприяють зміцненню імунітету. За рахунок вмісту Saccharomyces boulardii Лактімак Форте має посилену захисну та відновлювальну здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Головний механізм дії пов'язаний з прямим антагонізмом (антимікробна дія), що зумовлений здатністю Saccharomyces boulardii пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, що порушують біоценоз кишечнику, таких як: Clostridium difficile, Clostridium pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida krusei, Candida pseudotropical, Candida albicans, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Klebsiella, Proteus, Vibrio cholerae, а також Enthamoeba hystolitica, Lambliae; Enterovirus, Rotavirus. Лактімак Форте виявляє стійку ефективність при прийомі антибіотиків та протигрибкових препаратів, що обумовлено генетичною стійкістю Saccharomyces boulardii до антибіотиків, а також стійкістю пробіотичних бактерій до протигрибкових препаратів. Бактерії, що входять до складу дієтичної добавки, також беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових і жовчних кислот, активізують роботу імунної системи за рахунок стимулювання синтезу імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів. Беруть участь у формуванні місцевого імунітету, активізують репарацію слизових оболонок та знижують чутливість кишкового епітелію до патогенних бактерій. Бактерії виступають також природнім біосорбентом, який нейтралізує токсини, акумулює токсичні речовини та виводить їх з організму, завдяки чому зменшується надмірне токсичне навантаження та алергізація організму. Олігосахариди відносяться до класу пребіотиків та, в свою чергу, виступають селективним субстратом для росту та розвитку бактерій, а отже, покращують заселення кишечника корисними пробіотичними мікроорганізмами. *Рекомендації до застосування:* Лактімак Форте застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при наступних станах: Порушенні рівноваги мікрофлори кишечника, яке характеризується такими симптомами як діарея, запор, здуття живота, метеоризм, нудота, блювота, відрижка, біль в животі; Гострій та хронічній бактеріальній діареї; Гострій вірусній діареї; Діареї мандрівників; Профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: Псевдомембранозному коліті та захворюваннях обумовлених Clostridium difficile; Синдромі подразненого кишечника; Діареї, пов'язаній з тривалим ентеральним, нерегулярним та нераціональним харчуванням; Порушенні мікрофлори при зниженому імунітеті, стресах. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем. *Спосіб застосування*: Рекомендована доза дітям від 6 років та дорослим 1 капсула 2 рази на добу протягом 10-15 днів. *Особливості застосування:* У разі прийому Лактімак Форте одночасно з антибіотиками та протигрибковими препаратами рекомендований інтервал між прийомом антибіотика або протигрибкового препарату та Лактімака Форте становить 2 години. *Застереження при застосуванні:* підвищена чутливість до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. З обережністю застосовувати при одночасному прийомі з імунодепресантами, такими як циклоспорин, азатіоприн та іншими, а також хіміотерапевтичними препаратами. *Побічна дія:* зазвичай Лактімак Форте дуже добре переноситься, можливе виникнення побічної дії у вигляді надмірного газоутворення. *Форма випуску:* капсули № 30 (3х10), 3 блістера по 10 капсул, упаковані в картонну коробку. *Умови зберігання:* зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Серія №: дивись на упаковці. *Дата виготовлення:* дивись на упаковці. *Придатний до:* дивись на упаковці. *Виробник:* Компанія «Macleods Pharmaceutical Ltd.», Плот № 1, 2, 3 Махім Роад, Неар Кулдіп Нагар, Діст. Тейн (Махараштра), Палгар (W) – 401404, Індія;

MACLEODS

Г.Р. Лихтенштейн, Г.Л. Гордон, С. Закко и др., США

Долгосрочные преимущества месалазина в форме гранул у пациентов с язвенным колитом, достигших ремиссии на кортикостероидах

Язвенный колит (ЯК) – хроническое гастроинтестинальное заболевание, характеризующееся диффузным неконтролированным воспалением слизистой оболочки с непредсказуемыми периодами обострений и ремиссии. Типичные обострения ЯК проявляются такими симптомами, как ургентные позывы на дефекацию, кровянистая диарея, спазмы в животе, патологическая усталость и снижение массы тела. В Северной Америке заболеваемость ЯК составляет 2,3-15,6 случая на 100 тыс. пациентов в год, распространенность – 37,5-246 на 100 тыс. Язвенный колит резко снижает качество жизни, связанное со здоровьем, нарушает трудоспособность и ассоциируется со значительными экономическими потерями.

Для индукции и поддержания ремиссии легкого и среднетяжелого ЯК в качестве первой линии терапии используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) для перорального приема. Для повышения приверженности пациентов к лечению и достижения более высоких концентраций действующего вещества в толстой кишке были разработаны различные лекарственные формы препаратов 5-АСК. Месалазин в форме гранул пролонгированного действия предназначен для поддержания ремиссии ЯК у взрослых пациентов.

В двух идентичных по дизайну двойных слепых плацебо-контролированных исследованиях была продемонстрирована эффективность месалазина в форме гранул для приема 1 раз в сутки в поддержании ремиссии ЯК. При этом объединенный анализ результатов показал, что после 6 мес в стадии ремиссии остается значительно больше пациентов при лечении месалазином по сравнению с плацебо (79,4 vs 62,4% соответственно; p<0,001).

Для индукции ремиссии в случаях острого рецидива ЯК, особенно при неэффективности пероральных препаратов 5-АСК или при наличии тяжелых симптомов, могут назначаться системные кортикостероиды. В то же время из-за неблагоприятного профиля побочных эффектов кортикостероидов клиницисты стараются ограничивать их применение и искать более безопасные альтернативы. Кроме того, у пациентов с ЯК, достигших ремиссии на кортикостероидах, в период постепенного снижения дозы или вскоре после отмены лечения часто развивается рецидив.

Цель настоящего анализа – оценить кратко- и долгосрочную эффективность и безопасность месалазина в форме гранул для приема 1 раз в сутки у пациентов с ЯК, достигших ремиссии на кортикостероидах.

Методы

В анализ включили данные пациентов – участников двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролированных 6-месячных исследований 3 фазы с идентичным дизайном (MPUC3003 и MPUC3004) и одного 24-месячного открытого исследования (MPUC3005; представляло собой продленную фазу двойного слепого исследования). Все пациенты ранее получали кортикостероиды для достижения ремиссии и на момент включения удовлетворяли критериям, описанным ниже.

Пациенты и терапия

В двойные слепые исследования включали женщин (кроме беременных и кормящих грудью) и мужчин в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом легкого или средней тяжести ЯК согласно пересмотренному индексу активности заболевания Сазерленда (SDAI; оценка ректального кровотечения 0 баллов, вид слизистой 0 или 1 балл). Кроме того, все пациенты имели в анамнезе по крайней мере 1 обострение за последние 1-12 мес, требовавшее терапевтического вмешательства, и находились в ремиссии длительностью >1 и <12 мес. Основным критерием исключения было получение хронической иммуносупрессивной терапии или кортикостероидов в пределах 30 дней до скрининга. Протоколы каждого исследования были одобрены этическим комитетом, все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

В двойных слепых исследованиях пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения месалазина в форме гранул 1,5 г или плацебо 1 р/сут. Применение сопутствующих препаратов, в том числе иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов, пероральных антибиотиков (кроме 7-10-дневных курсов по поводу состояний, не связанных с ЯК), псиллиумсодержащих препаратов и других препаратов 5-АСК, не разрешалось.

В открытом продленном исследовании все пациенты получали месалазин в форме гранул 1,5 г 1 р/сут.

Обследование

Двойные слепые исследования включали 1-недельную фазу скрининга, 6-месячную фазу лечения и контрольный визит через 2 нед после завершения терапии. Открытое продленное исследование состояло из 24-недельной фазы лечения и контрольного визита.

На протяжении 6 мес лечения в двойных слепых исследованиях пациенты совершали 4 визита в клинику для оценки активности заболевания и неблагоприятных событий – НС (в начале лечения, через 1, 3 и 6 мес). В открытом исследовании пациентов наблюдали исходно, через 1, 3, 6 мес и затем каждые 3 мес в течение 24 мес.

В двойных слепых исследованиях полную оценку активности ЯК, включая проведение гибкой сигмоидоскопии, осуществляли до начала лечения и через 6 мес с использованием пересмотренного индекса SDAI. Последний подразумевает оценку четырех компонентов по шкале 0-3: частоты стула, ректального кровотечения, вида слизистой и активности заболевания по мнению врача; максимальная оценка составляет 12 баллов.

В открытом исследовании полную оценку активности заболевания проводили для подтверждения ремиссии только у пациентов, включенных спустя >30 дней после завершения двойного слепого исследования. У остальных больных использовали оценку SDAI, выставленную на контрольном визите в двойном слепом исследовании. Мониторинг НС проводили во всех трех исследованиях.

Конечные точки и анализ данных

Статистический анализ проводили для трех популяций пациентов:

- ITT-популяция: пациенты в двойных слепых исследованиях, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и имели оценку SDAI на визите через 6 мес от начала лечения;
- популяция для оценки краткосрочной безопасности: пациенты ITT-популяции, у которых оценивалась безопасность по крайней мере 1 раз после начала лечения;
- популяция для оценки долгосрочной безопасности: пациенты, которые завершили двойное слепое исследование, получали по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата в открытом продленном исследовании и имели по крайней мере 1 оценку безопасности после включения в открытое исследование.

Первичной конечной точкой в двойных слепых исследованиях был процент пациентов, остававшихся в ремиссии на протяжении всех 6 мес лечения. Рецидив определяли как оценку ректального кровотечения по SDAI ≥1 балл и вид слизистой ≥2 бала либо как преждевременный выход из исследования из-за недостаточной эффективности или ЯК-ассоциированных НС.

Вторичные конечные точки включали среднее изменение суммарной оценки SDAI и оценки его отдельных компонентов после 6 мес лечения; процент пациентов с терапевтическим успехом (определялся как поддержание оценки SDAI ≤2 с оценкой отдельных компонентов ≤1 и оценкой ректального кровотечения 0 через 6 мес) и кумулятивную частоту отсутствия рецидивов после 6 мес лечения.

В открытом исследовании эффективность формально не оценивалась, однако эффекты терапии определяли по частоте ЯК-ассоциированных НС (ЯК, кровь в стуле и учащение дефекации).

Результаты

Пациенты

Демографические и исходные клинические характеристики всех трех популяций пациентов были сопоставимы. Средний возраст больных составил 45-48 лет, женщин было несколько больше, чем мужчин. Средняя длительность текущей ремиссии ЯК составляла 17-18 нед, средняя суммарная оценка SDAI до начала лечения – 0,7-0,9 балла.

Приверженность к лечению в двойных слепых и в открытом исследованиях была высокой (примерно 96%). Средняя продолжительность лечения месалазином составила 436 и 623 дня в популяциях для оценки краткосрочной и долгосрочной безопасности соответственно, средняя кумулятивная доза месалазина – 630 и 900 г соответственно.

Эффективность

В объединенной ITT-популяции ремиссия на протяжении 6 мес сохранялась у значительно большего количества пациентов группы месалазина по сравнению с больными группы плацебо (77,1 vs 54,7%; p=0,006). Лечение месалазином снижало риск рецидива на 55% по сравнению с плацебо: относительный риск – ОР – 0,45; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,25-0,79 (рис. 1). Значительное преимущество (p≤0,025) месалазина также наблюдалось для большинства вторичных конечных точек, включая улучшение суммарной оценки SDAI, оценок ректального кровотечения, активности заболевания по мнению врача и частоты стула (табл.).

Неблагоприятные события

В популяции для оценки краткосрочной безопасности на протяжении 6 мес лечения в группе месалазина было больше пациентов без ЯК-ассоциированных НС по сравнению с группой плацебо (79,4 vs 67,3% соответственно). Месалазин снижал риск таких НС на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,31-0,84; p=0,0009).

Среди 74 пациентов, получавших месалазин в течение дополнительных 24 мес, только у 12 (16,2%) наблюдались гастроинтестинальные НС (всего 14 событий, из них 12 – ЯК). В популяции для оценки долгосрочной безопасности (лечение месалазином до 30 мес) вероятность сохранения ремиссии была значительно выше по сравнению с больными, получавшими плацебо в течение 6 мес (p=0,0001) в двойных слепых исследованиях (рис. 2).

Наиболее частым негастроинтестинальным НС в популяциях для оценки кратко- и долгосрочной безопасности была головная боль (0,6 и 1,0 событий на 1 пациента за 1 год лечения). Почечные и печеночные НС встречались относительно редко (частота <5%).

Обсуждение

Анализ, объединивший данные 3 исследований, показал, что у пациентов с ЯК, достигших ремиссии на кортикостероидах, месалазин в форме гранул, назначаемый 1 р/сут, обеспечивает долгосрочную (до 30 мес) защиту от рецидивов и ЯК-ассоциированных НС. Этот вывод согласуется с результатами для общей популяции

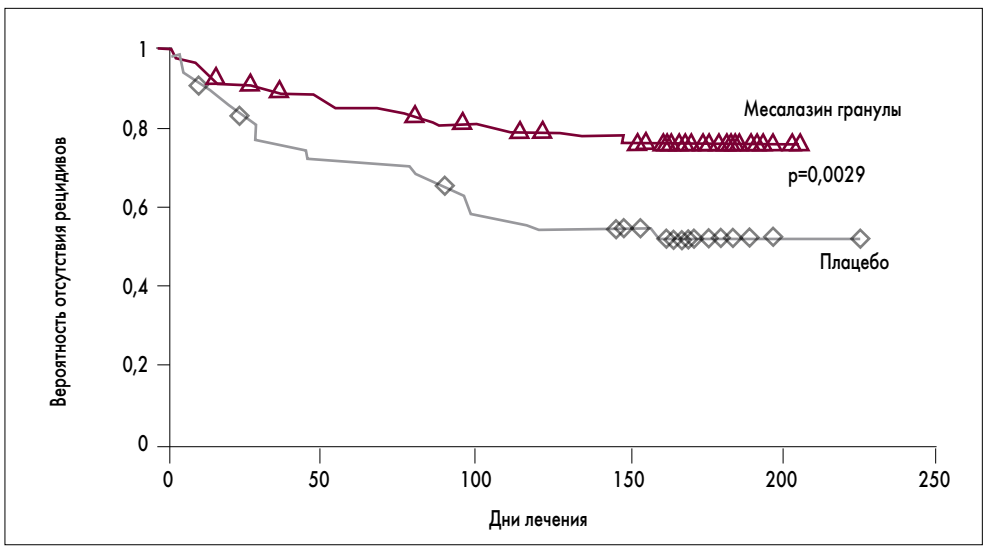

Рис. 1. Вероятность отсутствия рецидивов на протяжении 6 мес лечения у пациентов, ранее получавших кортикостероиды

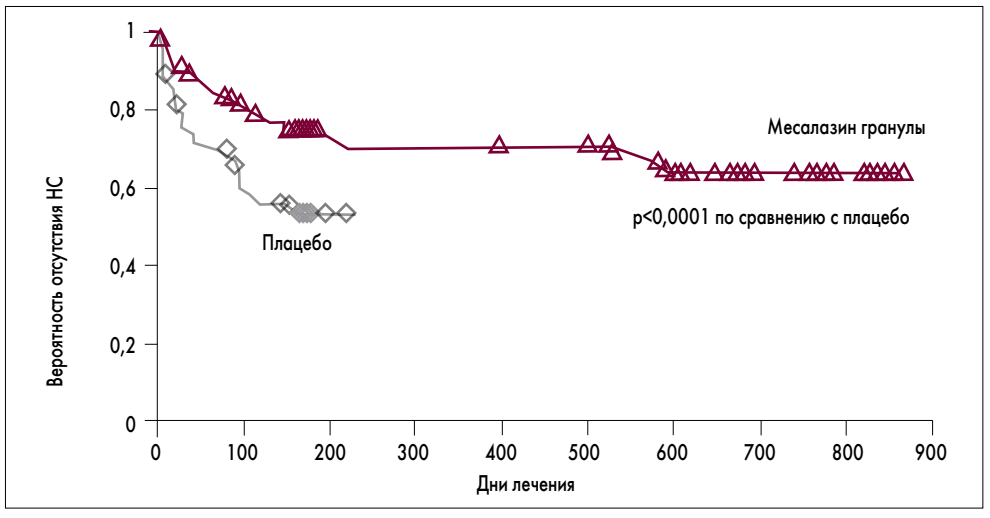

Рис. 2. Вероятность отсутствия неблагоприятных событий, связанных с ЯК (обострений ЯК, крови в стуле и повышенной частоты дефекации) на протяжении лечения

двух двойных слепых исследований, в которых частота отсутствия рецидива ЯК на протяжении 6 мес лечения была значительно выше в группе месалазина по сравнению с группой плацебо (79,4 vs 62,4% соответственно; p=0,006). Таким образом, у пациентов с ЯК, ранее получавших кортикостероиды, месалазин в форме гранул является высокоэффективным в поддержании ремиссии.

В открытом продленном исследовании частота рецидивов не оценивалась проспективно, однако мониторинг ЯК-ассоциированных НС предоставил дополнительные доказательства долгосрочных преимуществ поддерживающей терапии месалазином. Объединенный анализ показал, что более низкая по сравнению с плацебо частота ЯК-ассоциированных НС, которая была достигнута в 6 мес лечения в двойной слепой фазе, сохранялась у пациентов, продолжавших прием месалазина до 30 мес. Следовательно, частоту ЯК-ассоциированных НС в динамике можно считать суррогатным индикатором потенциальных преимуществ месалазина.

Примечательно, что у 74 пациентов популяции для оценки долгосрочной безопасности и у 102 пациентов популяции для оценки краткосрочной безопасности частота обострений ЯК на фоне терапии месалазином была сопоставимой (14,9 и 17,6% соответственно) и примерно в 2 раза более низкой по сравнению с больными, принимавшими плацебо (30,8%). Расчет частоты обострений ЯК на 1 пациента за 1 год лечения демонстрирует еще большее преимущество месалазина над плацебо (0,3 vs 1,1 соответственно).

У пациентов с ЯК, ранее получавших кортикостероиды, месалазин в форме гранул хорошо переносился при длительности лечения до 30 мес. Частота лекарственно-ассоциированных НС была одинаковой в популяциях для оценки кратко- и долгосрочной безопасности (10,8%). Единственным негастроинтестинальным НС в группе месалазина, наблюдавшимся с частотой >10%, была головная боль (11,8 и 13,5% в популяциях для оценки кратко- и долгосрочной безопасности соответственно). Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых месалазин применялся для поддержания ремиссии ЯК. Следует отметить, что при долгосрочном приеме месалазина некоторые НС, проявляющиеся в начале лечения, по мере его продолжения уменьшались.

Роль системных кортикостероидов в лечении ЯК продолжает пересматриваться. Как правило, их используют в качестве терапии резерва для достижения ремиссии у пациентов, рефрактерных к пероральным препаратам 5-АСК в комбинации с топическими средствами, а также у больных со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами, нуждающихся в быстром купировании симптомов. Несмотря на высокую эффективность системных кортикостероидов, их длительное применение ассоциируется с повышенным риском побочных реакций и тяжелых осложнений. Последние включают кушингоидные признаки, метаболические нарушения, эмоциональные и психические расстройства, оппортунистические инфекции, нарушение заживления ран, стрии, глаукому, катаракту и остеопороз. Соответственно, для минимизации риска стероид-индуцированных НС у пациентов с ЯК системные кортикостероиды рекомендуется назначать на как можно более короткий период и в минимальной эффективной дозе.

Еще одной проблемой при использовании кортикостероидов у пациентов с ЯК является так называемый эффект рикошета (развитие рецидива ЯК, которое часто наблюдается при постепенном снижении дозы или отмены кортикостероида). Следовательно, существует потребность в препаратах, способных минимизировать или предотвратить этот эффект, продлить ремиссию и снизить будущую потребность в кортикостероидах, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым заболеванием. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности терапии месалазином в форме гранул для долгосрочного поддержания ремиссии ЯК у пациентов, ранее получавших кортикостероиды для индукции ремиссии.

Ограничениями данного исследования являются отсутствие объективной оценки (SDAI) и плацебо-контроля после первых 6 мес лечения и относительно небольшая выборка пациентов, включенных в популяцию для долгосрочной оценки безопасности.

Месалазин или плацебо назначались не сразу после отмены кортикостероидов (в обоих двойных слепых исследованиях не разрешалось применять кортикостероиды за 30 дней до включения). Кроме того, поскольку пациенты на момент включения находились в ремиссии, данные о тяжести заболевания до применения кортикостероидов не были доступны. В то же время тяжесть обострения ЯК, по поводу которого назначались кортикостероиды, теоретически могла оказать влияние на эффективность поддерживающей терапии месалазином. Таким образом, результаты проведенного анализа нуждаются в подтверждении в соответствующих проспективных исследованиях.

Объединенный анализ post hoc показал, что у пациентов с легким или среднетяжелым ЯК, получавших кортикостероиды для индукции ремиссии, месалазин в форме гранул обеспечивает долгосрочную (до 30 мес) профилактику рецидивов ЯК. Поддерживающая терапия месалазином 1,5 г 1 р/сут позволяет устранить или уменьшить потребность в кортикостероидах и таким образом снизить риск стероид-индуцированных осложнений.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Lichtenstein G.R., Gordon G.L., Zakko S. et al. Long-Term Benefit of Mesalamine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission. Dig Dis Sci. 2016; 61: 221-229.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Таблица. **Вторичные конечные точки после 6 мес лечения месалазином (ITT-популяция)**

Конечная точка	Месалазин 1,5 мг/сут (n=105)	Плацебо (n=53)	p
Изменение суммарной оценки SDAI по сравнению с исходной, баллы	0,9±2,4	2,2±3,0	0,005
Изменение оценки частоты стула по сравнению с исходной, n (%)			
-1	5 (4,8)	1 (1,9)	0,003
0	80 (76,2)	30 (56,6)	
1	10 (9,5)	11 (20,8)	
2	9 (8,6)	6 (11,3)	
3	1 (1,0)	5 (9,4)	
Изменение оценки ректального кровотечения по сравнению с исходной, n (%)			
0	85 (81,0)	34 (64,2)	0,025
1	12 (11,4)	10 (18,9)	
2	7 (6,7)	8 (15,1)	
3	1 (1,0)	1 (1,9)	
Изменение оценки вида слизистой по сравнению с исходной, n (%)			
-1	16 (15,2)	4 (7,5)	0,056
0	66 (62,9)	29 (54,7)	
1	12 (11,4)	14 (26,4)	
2	11 (10,5)	6 (11,3)	
3	0	0	
Изменение оценки тяжести заболевания по мнению врача по сравнению с исходной, n (%)			
-1	7 (6,7)	1 (1,9)	0,008
0	77 (73,3)	32 (60,4)	
1	15 (14,3)	10 (18,9)	
2	5 (4,8)	10 (18,9)	
3	1 (1,0)	0	
Поддержание оценки SDAI ≤2, отсутствие оценок отдельных компонентов SDAI >1 и оценка ректального кровотечения 0, n (%)	77 (73,3)	27 (50,9)	0,009
Кумулятивная вероятность поддержания ремиссии	0,76 (0,04)	0,52 (0,07)	0,005

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

Язвенный колит: что нового в терминологии, диагностике и лечении?

И.Э. Кушнир

Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) находится в центре внимания мирового научного медицинского сообщества. До настоящего времени четко не установлены этиологические факторы, влияющие на развитие и прогрессирование наиболее часто встречающихся ВЗК – язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), отсутствуют эффективные медикаментозные препараты, способные обеспечить глубокую и стойкую ремиссию заболеваний и предупредить развитие осложнений. Продолжается активный поиск надежных диагностических маркеров ВЗК, а также новых молекул для патогенетической терапии данных заболеваний.

В октябре 2016 г. Европейским обществом по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO) был принят третий Европейский доказательный консенсус по диагностике и лечению язвенного колита (Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis).

Согласно определению данного Консенсуса, ЯК является хроническим воспалительным заболеванием, которое вызывает постоянное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, как правило, без гранулем при биопсии. ЯК поражает прямую кишку и в различной степени ободочную кишку в непрерывном режиме и характеризуется рецидивирующим и прогрессирующим течением. По распространенности поражения различают:

- E 1 – **язвенный проктит** – поражение ограниченно областью прямой кишки (т.е. проксимальная граница поражения расположена дистальнее ректосигмоидного перехода);
- E 2 – **левосторонний колит** – поражение ограниченно частью толстой кишки, расположенной дистальнее селезеночного угла (аналогичный «дистальному» колиту);
- E 3 – **распространенный колит** – поражение распространяется проксимальнее селезеночного угла, вплоть до панколита.

Для определения степени тяжести ЯК рекомендуется использовать модифицированную классификацию Truelove and Witts, согласно которой тяжесть клинического течения заболевания оценивается по клинико-лабораторным показателям (табл. 1). Эта классификация по-прежнему считается золотым стандартом для быстрой идентификации амбулаторных больных, а также пациентов с тяжелой атакой ЯК, нуждающихся в немедленной госпитализации и проведении интенсивной терапии.

В соответствии с Консенсусом ECCO и Монреальской классификацией раличают: ремиссию ЯК (S0) и активную фазу заболевания (S1 – легкой, S2 – умеренной и S3 – выраженной степени активности) (табл. 2). Ремиссия определяется как полное отсутствие клинических симптомов (частота стула ≤3 р/сутки без кровотечения) без выявления каких-либо изменений слизистой оболочки при эндоскопии. Отсутствие острого воспалительного инфильтрата, по данным гистологического исследования биоптата слизистой оболочки толстой кишки, является предиктором благоприятного течения заболевания.

Диагностика ЯК

Диагностика ЯК основывается на анализе: совокупности жалоб пациента с подробным расспросом о частоте стула, его консистенции, наличии крови в кале, императивных позывов, ночных дефекаций; анамнестических данных с оценкой перенесенных инфекционных заболеваний, с учетом недавних путешествий, приема лекарственных препаратов, включающих антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, семейной истории воспалительного заболевания кишечника или колоректального рака, привычки курения, а также апендицита в анамнезе. Аппендэктомия, произведенная до наступления взрослого возраста, а также курение могут способствовать уменьшению риска и степени тяжести ЯК, в то время как отказ от курения может предрасполагать к развитию заболевания.

Выраженность симптомов ЯК зависит от степени активности и тяжести течения заболевания. Они включают: кровавый понос, ректальное кровотечение, тенезмы, императивные позывы к дефекации и недержание кала. Пациенты часто жалуются на слабость, повышенную утомляемость и дефекации в ночное время. Увеличение частоты дефекаций, появление боли в животе, потеря аппетита и лихорадка являются признаками тяжелой атаки ЯК. Часто ЯК сопровождается внекишечными проявлениями (системными осложнениями) в виде поражения суставов, кожных покровов, глаз, гепатобилиарной системы, слизистой оболочки ротовой полости. Развитие внекишечных проявлений обусловлено транслокацией из просвета кишки чужеродных, в том числе токсических бактериальных агентов, и активацией иммунных механизмов.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика ЯК должна включать развернутый анализ крови, печеночные пробы, определение уровня: мочевины и креатинина плазмы крови, электролитов, витамина D, содержание сывороточного железа, СРБ, а также фекальный кальпротектин. При легкой и умеренной степени тяжести ЯК, как правило, не наблюдается существенных отклонений лабораторных маркеров хронического воспаления от нормальных значений. В клиническом анализе крови могут обнаруживаться признаки анемии и тромбоцитоз как следствие тяжелой и хронической активной воспалительной реакции, повышение количества лейкоцитов и СОЭ, что указывает на тяжесть поражения и возможность инфекционных осложнений. СРБ является объективным критерием оценки тяжести ЯК и фактором, определяющим его исход. У пациентов, получающих парентеральные стероиды, повышенный уровень СРБ >45 мг/л через 48-72 ч после госпитализации в связи с тяжелым колитом и частота стула 3-8 раз в сутки свидетельствуют о высокой вероятности колэктомии. У больных с тотальным колитом через год после начала заболевания уровень СРБ >10 мг/л прогнозирует высокий риск хирургического вмешательства.

Фекальный кальпротектин имеет значение для диагностики и оценки тяжести данного заболевания. В исследованиях продемонстрирована высокая корреляция уровня данного маркера с индексами эндоскопической активности, развитием рецидива заболевания, ответом на лечение. Фекальный кальпротектин может быть использован в качестве предиктора рецидива у пациентов с неактивным ВЗК. Повышение уровня кальпротектина вдвое связано с повышенным риском рецидива (относительный риск (ОР) 2,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,52-2,65).

Таблица 1. **Критерии оценки степени тяжести ЯК (модифицированная классификация Truelove and Witts)**

Клинико-лабораторные показатели	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Частота стула с примесью крови, р/сутки	<4	≥4	≥6
Частота пульса, уд/мин	<90	≤90	≥90
Температура тела, °С	<37,5	≤37,8	>37,8
Гемоглобин, г/дл	>11,5	≥10,5	<10,5
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/час	<20	≤30	>30
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	В норме	≤30	>30

Таблица 2. **Определение степени активности ЯК (в соответствии с Консенсусом ECCO и Монреальской классификацией)**

Клинико-лабораторные показатели	S0 – ремиссия	S1 – легкая степень	S2 – средняя степень	S3 – тяжелая степень
Количество дефекций, р/сутки	Отсутствие клинических симптомов	≤4	>4	≥6
Кровь в кале		Возможно наличие	Наличие	Наличие
Частота пульса, уд/мин		В норме	Отсутствие или наличие минимальных признаков системной токсичности	>90
Температура тела, °С				>37,5
Гемоглобин, г/дл				<10,5
СОЭ, мм/час				>30

Для исключения инфекционной диареи рекомендуется проведение микробиологического исследования образцов кала на наличие токсина *Clostridium difficile*, амебиаза, сальмонеллеза, шигеллеза, иерсиниоза, лямблиоза, глистной инвазии. При рецидивирующем или рефрактерном к терапии течении ЯК показано определение токсинов А и В *Clostridium difficile* в кале и ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Активное изучение молекулярно-генетических аспектов ЯК позволило идентифицировать более 160 подтвержденных генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к ЯК. Доказана связь развития заболевания с дефектами системы главного комплекса гистосовместимости (HLA). Также показана ассоциация – рецептора гена *IL23R* интерлейкина-23, расположенного на хромосоме 1, гена *DLG5* на хромосоме 10, дефектов сигнального пути янус-киназ/синального трансдуктора и активатора транскрипции белка (JAK-STAT), генов множественной лекарственной резистентности (MDR) и Toll-подобного рецептора (TLR) – с ЯК. Недавно были идентифицированы множественные локусы восприимчивости к ЯК, один из которых был в 7q22 и 22q13 интерлейкин-17 Е-подобного рецептора (*IL17REL*). Так как ЯК является сложной многофакторной патологией, наличия мутаций в этих генах недостаточно, чтобы вызвать заболевание, и, с другой стороны, отсутствие болезнь-ассоциированных полиморфизмов не гарантирует от его развития. Поэтому использование в клинической практике генетического типирования в диагностических целях не рекомендуется.

Среди серологических биомаркеров ЯК наиболее изученными являются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Количество больных с ЯК, у которых обнаруживаются p-ANCA, достигает 65%. Позитивный p-ANCA и негативный ASCA тесты предполагают наличие ЯК. В целом, определение серологических маркеров продемонстрировало высокую точность в дифференциальной диагностике ЯК и БК, однако их чувствительность недостаточно висока, поэтому использовать их нецелесообразно.

В качестве дополнительных методов лабораторной диагностики у пациентов с ЯК необходимо использовать тесты на наличие маркеров вирусных (гепатит В и С, ВИЧ, ЦМВ, Эпштейна-Барр, простого герпеса), грибковых и паразитарных агентов, а также латентного туберкулеза с помощью комплексного анализа истории болезни пациента, рентгенографии грудной клетки и туберкулиновой пробы, поскольку назначение иммуносупрессивной и биологической терапии способствует реактивации оппортунистических вирусных и бактериальных инфекций.

Обязательной процедурой для установления диагноза ЯК и решения вопроса о проведении колэктомии в случае стероидозависимости или стероидорезистентности является **эндоскопическое исследование** – тотальная колоноскопия с илеоскопией. Для ЯК характерны такие эндоскопические признаки, как непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, с обязательным вовлечением прямой кишки с последующим проксимальным распространением и наличием четкой демаркации воспаления. К показателям, отражающим степень тяжести ЯК по визуальной оценке толстой кишки, относятся рыхлость слизистой и ее контактная кровоточивость, размытость или отсутствие сосудистого рисунка, а также наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений. Для оценки тяжести ЯК по эндоскопическим признакам используется шкала UCEIS. Конечная оценка UCEIS представляет собой сумму всех трех оцениваемых показателей в наиболее пораженной области толстой кишки, видимой при сигмоидоскопии. Эндоскопическими признаками слабого воспаления являются эритема, зернистость слизистой и мелкоточечные кровоизлияния и по крайней мере частичная потеря видимого сосудистого рисунка. Умеренно активный колит характеризуется полной потерей сосудистого рисунка, наличием эрозий, сливных геморрагий, фибринозного налета на стенках и ранимостью слизистых (появлением кровоточивости при легком прикосновении эндоскопа). Для тяжелого колита характерны спонтанные кровотечения и наличие изъязвлений слизистой, слизи и гноя в просвете кишки. Следует отметить, что визуальная оценка изменений слизистой при колоноскопии может недооценивать степень распространенности заболевания по сравнению с гистологическим исследованием, а биопсия необходима для определения степени воспаления толстой кишки, обеспечивая прогностическую информацию и стратификацию риска для контроля за дисплазией. У 20-50% взрослых пациентов с ЯК возможно проксимальное распространение проктита и левостороннего колита.

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки проводится при первичной постановке диагноза; сомнениях в правильности ранее установленного диагноза; длительном (более 7-10 лет) анамнезе ЯК (в этом случае проводится ступенчатая биопсия – из каждого отдела толстой кишки – для исключения дисплазии эпителия). Известно, что пациенты с панколитом и левосторонним колитом по мере увеличения длительности заболевания имеют наиболее высокий риск развития рака толстой кишки, в то время как у больных с проктитом риск злокачественной трансформации минимален. Следовательно, пациенты с левосторонним и распространенным колитом нуждаются в эндоскопическом наблюдении с проведением **гистологического исследования** биоптатов, в то время как больным с язвенным проктитом эндоскопический мониторинг не показан. Гистологическими признаками ЯК являются диффузное нарушение строения собственной пластинки слизистой и крипт, атрофия слизистой, крипт и ворсинок, уменьшение бокаловидных клеток, наличие криптитов и крипт-абсцессов, базальный плазмоцитоз, уменьшение степени воспалительной инфильтрации от прямой кишки в проксимальном направлении.

Особенности лечения ЯК

Выбор терапевтической стратегии и пути введения лекарственных препаратов зависит от распространенности поражения толстой кишки и его локализации, степени тяжести заболевания, наличия внекишечных проявлений, длительности анамнеза, эффективности и безопасности ранее проводимой терапии, а также риска развития осложнений ЯК.

Так, местное лечение в виде суппозиториев и клизм является терапией первой линии при язвенном проктите и левостороннем колите, в то время как комбинированное лечение с использованием препаратов для перорального приема в сочетании с ректальными формами предпочтительно при распространенном колите.

Тактика лечения ЯК зависит от локализации воспалительного процесса и степени тяжести заболевания

Язвенный проктит минимальной и умеренной активности

В качестве препарата для стартовой терапии дистального ЯК предпочтительным является назначение производных 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – месалазина в виде ректальных свечей в дозе 1г /сут. Месалазин в виде пены или микроклизмы является альтернативой, но суппозитории способны обеспечить более эффективную таргетную доставку лекарственного средства непосредственно к месту воспаления и лучше переносятся пациентами. При недостаточной эффективности монотерапии 5-АСК целесообразна комбинация суппозиториев месалазина с пероральным приемом препарата в виде гранул либо местной терапией стероидами (беклометазона дипропионат 3 мг или будесонид 2 г) в виде ректальных клизм или пены. Два метаанализа показали, что местная терапия 5-АСК является более эффективной, чем местная терапия стероидами для индукции клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии. Следовательно, топические стероиды следует назначать пациентам с неадекватным ответом или непереносимостью 5-АСК.

Для лечения рефрактерного проктита используются системные стероиды, иммунодепрессанты и/или биологические препараты.

Левосторонний колит минимальной и умеренной активности

В этом случае оптимальной является комбинированная терапия месалазином в виде ректальных клизм в дозе ≥1 г в 1 р/сут в сочетании с пероральным месалазином ≥2,4 г 1 р/сут. Однократный пероральный прием суточной дозы месалазина в гранулах одинаково эффективен и при режиме дозирования несколько раз в сутки. Монотерапия является менее эффективной. Топический месалазин обладает большей клинической активностью в сравнении со стероидами для местного применения.

В случае отсутствия эффекта от применения месалазина показана терапия системными кортикостероидами (КС). Если симптомы пациента ухудшаются, ректальное кровотечение сохраняется в течение 10-14 дней или устойчивое облегчение всех симптомов не было достигнуто после 40 дней соответствующей терапии 5-АSK, следует начать дополнительную терапию пероральными системными стероидами. Пероральная форма беклометазона дипропионата в дозе 5 мг 1 р/сут имеет аналогичную эффективность и профиль безопасности, как и у преднизолона, у пациентов с активным ЯК минимальной и умеренной активности. Топические стероиды не используются для лечения ЯК, поскольку классический будесонид показал свою неэффективность. Уникальная технология формы выпуска препарата в виде мультиматричной молекулы (будесонид ММХ) при пероральном приеме капсулы обеспечивает равномерное распределение действующего вещества по всей длине толстой кишки. Будесонид ММХ в дозе 9 мг 1 р/сут может использоваться у пациентов с непереносимостью или резистентностью к аминосалицилатам.

ЯК минимальной и умеренной активности

Схемы лечения распространенного ЯК минимальной и умеренной активности аналогичны таковым при левостороннем гемиколите. Назначаются 5-АСК в дозе ≥2,4 г 1 р/сут перорально с дополнительным ректальным введением микроклизм месалазина в дозе 1 г 1р/сут. Вся суточная доза орального месалазина может быть принята в один прием. Такой режим так же эффективен, как и кратный прием препарата. Системные КС показаны пациентам с распространенным ЯК умеренной и выраженной активности, а также с минимальной активностью ЯК и нулевым ответом на терапию месалазином. Будесонид не продемонстрировал преимуществ в сравнении с плацебо для достижения клинической ремиссии у больных с тотальным колитом. В исследованиях эффективности терапии препаратом нового поколения будесонид ММХ (в дозе 9 мг 1 р/сут) также не удалось продемонстрировать преимущества по сравнению с плацебо при распространенном колите легкой и умеренной степени тяжести, в отличие от значительной эффективности такой терапии при левостороннем колите.

Левосторонний и распространенный ЯК высокой активности является показанием для госпитализации для проведения интенсивной терапии.

Существует ряд доказательств терапевтического эффекта пробиотиков при добавлении к стандартной терапии для индукции ремиссии ЯК. Обсуждается роль трансплантации фекальной микрофлоры. В общей сложности 81 пациенту было проведено процедуру фекальной трансплантации от нескольких доноров или клизмы с плацебо, 5 дней в неделю в течение 8 недель. Клинико-эндоскопическая ремиссия без назначения стероидов была достигнута у 27% пациентов на 8-й неделе по сравнению с 8% в группе плацебо (p=0,02). Открытые перекрестные исследования подтвердили эти выводы. Полученные результаты обнадеживают и свидетельствуют в пользу концепции использования фекальной трансплантации для индукции ремиссии при активном ЯК. Для оптимизации эффективности и обеспечения безопасности необходимы дальнейшие исследования для стандартизации протокола лечения.

Одним из патогенетических факторов увеличения проницаемости слизистого барьера толстой кишки при ЯК является нарушение барьерных механизмов кишечной слизи, связанное со снижением уровня фосфатидилхолина. В рандомизированном исследовании была проведена оценка безопасности и эффективности кишечнорастворимых гранул фосфатидилхолина, которые содержат по меньшей мере 94% действующего вещества. В это исследование были включены 175 пациентов с 5-АСК-резистентным ЯК с левосторонним или

Продолжение на стр. 36.

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

Язвенный колит: что нового в терминологии, диагностике и лечении?

Продолжение. Начало на стр. 34.

тотальным колитом. Все больные были рандомизированы на четыре группы: одна принимала плацебо и три – различные дозы гранул фосфатидилхолина. Полученные результаты не продемонстрировали достоверных различий в достижении клинической и эндоскопической ремиссии между группой плацебо и объединенными группами пациентов, принимавшими фосфатидилхолин, в то время как различия показателей гистологической ремисии были статистически значимыми (20 и 40,5% соответственно; p=0,016).

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*) является растительным лекарственным средством с ингибирующей активностью в отношении фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и ядерного фактора каппа-В. Рандомизированное клиническое испытание (РКИ) оценки его безопасности и эффективности в лечении 224 пациентов с легким и умеренно активным ЯК продемонстрировало улучшение клинической симптоматики и эндоскопическое заживление на 8-й неделе у пациентов, получавших 1800 мг *Andrographis paniculata*, по сравнению с плацебо (p=0,0183 и p=0,0404 соответственно).

В другом РКИ изучалась эффективность агониста TLR-9 для ректального введения у 131 пациента с активным ЯК, рандомизированных на 2 группы – экспериментальную и плацебо. Первичной конечной точки, которой являлась ремиссия на 12-й неделе, достигли 44,4 и 46,5% пациентов соответственно. Тем не менее доля пациентов, у которых были достигнуты клиническая ремиссия и уменьшение эндоскопической активности, а также ремиссия на 4-й неделе, была значительно выше в группе пациентов, получавших TLR-9 агонист.

Интерферон-γ-индуцируемый белок-10 (IP-10) регулирует хоуминг иммунных клеток в очаг воспаления в толстой кишке и снижает выживаемость эпителиальных клеток кишечника. В экспериментах на животных моделях ЯК блокада IP-10 повышала выживаемость клеток крипт и уменьшала активность воспаления. РКИ оценило безопасность и эффективность моноклональных антител против IP-10 у 252 пациентов с ЯК. Достоверных отличий в достижении ремиссии между экспериментальной группой и группой плацебо не наблюдалось. Однако тенденция к более высокой скорости достижения ремиссии и клинического ответа наблюдалась у пациентов, рандомизированных для применения моноклональных антител, особенно у анти-ФНО-наивных пациентов.

Внутривенные стероиды рекомендованы как терапия первой линии ЯК выраженной активности. Монотерапия с внутривенным введением циклоспорина является альтернативой, особенно в случае серьезных побочных эффектов, вызванных гормональными препаратами. Интенсивная терапия должна обеспечить всех пациентов достаточным объемом внутривенных плазмозаменителей и электролитов для коррекции и предотвращения обезвоживания и электролитного дисбаланса. Гипокалиемия или гипомагниемия может способствовать развитию токсической дилатации толстой кишки, поэтому необходимым является проведение заместительной терапии препаратами калия в дозе не менее 60 ммоль/день. Показано профилактическое подкожное введение низкомолекулярного гепарина для уменьшения риска тромбоэмболии, который увеличивается у пациентов с ВЗК, особенно во время обострения заболевания (но не связаного с другими факторами риска тромбоэмболических осложнений). Важное значение имеет обеспечение нутритивной поддержки, а также питательная поддержка, если пациент истощен. При остром колите энтеральное питание является наиболее приемлемым и связано с меньшим количеством осложнений, чем парентеральное. Обязательной является отмена антихолинергических, антидиарейных, нестероидных противовоспалительных и опиоидных препаратов, которые могут вызвать развитие токсического мегаколона. Показана топическая терапия 5-АСК и КС в случае их переносимости. Необходимо переливание крови, чтобы поддерживать уровень гемоглобина выше 80-100 г/л. Антибиотикотерапия рекомендована только в случае присоединения инфекции или непосредственно перед операцией. Контролируемые испытания орального или внутривенного метронидазола, тобрамицина, ципрофлоксацина или ванкомицина при остром ЯК не показали их преимуществ в дополнение к обычной терапии.

Поскольку инфекция, ассоциированная *Clostridium difficile*, является наиболее распространенной у больных с тяжелым ЯК и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью, показано проведение анализа культуры кала на токсин *Clostridium difficile*. В случае его обнаружения рекомендовано лечение ванкомицином. Рассматривается также фекальная трасплантация. Иммуносупрессивная терапия должна быть, по возможности, прекращена.

С целью подтверждения диагноза и исключения ЦМВ-инфекции, которая связана со стероидорезистентным течением ЯК и требует соответствующего лечения, показано проведение гибкой ректороманоскопии без предварительной подготовки с биопсией. Ведение больного должен осуществлять гастроэнтеролог совместно с колоректальным хирургом.

В качестве альтернативной терапии в случае гормонорезистентной и/или гормонозависимой формы ЯК используются иммуносупрессоры. Благодаря их использованию у 60-70% гормонозависимых пациентов удается снизить дозу стероидов вплоть до полной отмены. Суточная доза азатиоприна составляет 1,5-2,5 мг/кг. Терапевтический эффект препарата следует ожидать через 3-4 мес от начала приема. Эффективность азатиоприна в достижении ремиссии составляет 60-80%.

При тяжелых формах ЯК, резистентных к стандартной терапии, доказанной эффективностью обладает циклопорин А в дозе 4 мг/кг/сут. По данным L. Sharkey и соавт. (2011), применение циклоспорина в ряде случаев позволит избежать колэктомии у больных с рефрактерной формой ЯК.

Систематический обзор двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности метотрексата не продемонстрировал преимуществ препарата в индукции ремиссии ЯК по сравнению с плацебо, 6-меркаптопурином и 5-АСК. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие эффективность использования метотрексата для индукции ремиссии заболевания. Исследование, в котором большее число пациентов получают более высокую дозу метотрексата перорально, требует дополнительных доказательств. В настоящее время проводятся два масштабных плацебо-контролируемых исследования (METEOR и MERIT-UC) для оценки эффективности и безопасности внутримышечного или подкожного введения метотрексата у пациентов с активным ЯК. Их результаты, возможно, предоставят доказательства, подтверждающие значение метотрексата в достижении ремиссии заболевания.

Что касается способности поддержания стойкой клинической ремиссии, иммуносупрессивные агенты, в том числе азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат, играют ограниченную роль у больных со среднетяжелой и тяжелой формой ЯК (Тиммер, 2012; Эль-Matary, 2009).

В последние годы активно изучается эффективность новых иммуносупрессоров (микофенолат мофетил, такролимус) для индукции ремиссии рефрактерных колитов. Механизм действия микофенолата мофетила заключается в селективном подавлении фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы, ответственной за биосинтез пуриновых оснований. Препарат оказывает выраженный цитостатический эффект на лимфоциты, подавляет их пролиферацию в ответ как на митогенную, так и на аллоспецифическую стимуляцию, угнетает образование антител В-лимфоцитами, уменьшает миграцию лимфоцитов в очаги воспаления, блокирует воздействие мононуклеаров на синтез ДНК и пролиферацию. По данным T. Tan (2009), микофенолат мофетил продемонстрировал высокую эффективность при ВЗК, сопоставимую с азатиоприном, а также возможность его применения у больных с наличием противопоказаний или непереносимостью азатиорина.

Такролимус, относящийся к антибиотикам класса макролидов, является высокоактивным иммуносупрессивным веществом, угнетающим формирование цитотоксических лимфоцитов, которые, в основном, отвечают за отторжение трансплантата, снижают активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию β-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как интерлейкины-2, -3 и γ- интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2. Комплекс, образующийся в результате связывания такролимуса с цитоплазматическим рецептором FK-связывающим белком, ингибирует кальциневрин и тем самым косвенно ингибирует образование цитокинов.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин часто используются в сочетании с антагонистами ФНО в случае тяжелых атак ЯК, а также у больных, резистентных к терапии стероидами. Использование антагонистов ФНО связано с повышенным риском развития лимфомы и немеланомного рака кожи у пациентов с ВЗК.

Моноклональные антитела к ФНО, такие как инфликсимаб, голимумаб, Цертолизумаб пегол и адалимумаб, продемонстрировали высокую эффективность в достижении и поддержании ремиссии ЯК. Однако лечение биологическими препаратами связано с развитием серьезных побочных явлений (SAES) с активацией оппортунистической инфекции и гиперчувствительностью (Ford, 2013).

Другой класс биологических препаратов, так называемых селективных ингибиторов молекул адгезии, также изучался в лечении пациентов с ВЗК. В пилотном исследовании получены позитивные результаты однократной инфузии натализумаба, представляющего собой гуманизированные антитела к интегрину-α4, в дозе 3мг/кг больным с высокой активностью ЯК. Наблюдалось значительное снижение индекса активности заболевания на 2 и 4-й неделе после инфузии по сравнению с исходным. У половины больных ко 2-й неделе был достигнут хороший клинический ответ. Средний уровень СРБ через 2 недели после инфузии (6 мг/л) был ниже, чем до лечения (16 мг/л). Существуют доказательства того, что натализумаб является эффективным для индукции и поддержания ремиссии при БК (Ghosh, 2003; MacDonald, 2007; Sandborn, 2005; Targan, 2007).

В то же время в процессе клинических испытаний использование натализумаба было связано с рядом серьезных нежелательных эффектов, в том числе с развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – быстро прогрессирующего демиелинизирующего инфекционного заболевания центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга, приводящего к летальным исходам. ПМЛ вызывает активация полиомавируса 2. Носителями данного вируса являются около 80% населения. Реактивация вируса и развитие заболевания происходит только в том случае, когда значительно скомпрометирована иммунная система. В подавляющем большинстве случаев ПМЛ является проявлением синдрома приобретенного иммунодефицита, в остальных случаях развивается после медикаментозной иммуносупрессии. Заболевание проявляется прогрессирующими психическими нарушениями, сопровождающимися очаговыми неврологическими симптомами – моно- или гемипарезами,

нарушениями речи, зрения, эпилептическими приступами. Развитие ПМЛ в 1/1000 случаев у пациентов, получивших лечение, привело к ограничению его клинического применения и поиску других препаратов с лучшим профилем безопасности (Bloomgren, 2012).

К таким препаратам можно отнести ведолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, разработанное для избирательного управления миграцией лимфоцитов в кишечнике, в отличие от натализумаба, который блокирует миграцию лимфоцитов в различных органах, включая кишечник, почки, костный и головной мозг (Bickston, 2010). В то время как натализумаб ингибирует как интегрины-α4β1 и -α4β7, ведолизумаб является селективным блокатором интегрина-α4β7, за счет чего предотвращает блокаду лимфоцитов в центральной нервной системе и позволяет избежать риска развития ПМЛ. Данные рандомизированных контролируемых испытаний показывают, что ведолизумаб эффективен для индукции и поддержания ремиссии ЯК.

В частности, в исследовании GEMINI I изучена эффективность и безопасность ведолизумаба для поддержания клинического ответа и ремиссии в течение 52 недель у пациентов с ЯК умеренной и тяжелой степени активности, у которых не был получен ответ хотя бы на одну из предшествующих схем терапии. Критериями включения в исследование был тяжелый и средней степени тяжести ЯК, с оценкой активности, по Mayo, ≥6 и эндоскопическим индексом ≥2, на фоне приема КС, пуриновых антиметаболитов и/или ФНО антагонистов. После 2 индукционных доз ведолизумаба 373 пациента, у которых был получен клинический ответ, были рандомизированы на группы: 1-я получала ведолизумаб 300 мг внутривенно каждые 4 недели, 2-я группа – 300 мг внутривенно каждые 8 недель (2 группа) и 3-я группа – плацебо в течение 46 недель.

Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия, определяемая по величине индекса Mayo ≤2 баллов на 52-й неделе. Вторичная конечная точка исследования включала продолжительность клинической и эндоскопической ремиссии на 52-й неделе без приема КС.

В результате исследования, независимо от кратности введения ведолизумаба, у 41,8% пациентов 1-й группы и 45% пациентов 2-й группы была достигнута клиническая ремиссия, в то время как в группе плацебо лишь у 16% удалось достичь улучшения ($p<0,001$). Продолжительность клинического ответа, оцениваемого на 6-й и 52-й неделе в обеих группах пациентов, принимавших ведолизумаб, достоверно ($p<0,001$) превышала соответствующие показатели в группе контроля (56,6 и 52,0% против 23,8% соответственно). Эндоскопическая ремиссия к 52-й неделе исследования была достигнута более чем у половины больных обоих групп, принимавших ведолизумаб, в отличие от группы плацебо, в которой заживление слизистой оболочки кишечника отмечалось менее чем у 20% больных. Стероидзависимая ремиссия в течение года сохранялась у 45,2% больных 1-й группы и 31,4% 2-й группы, в то время как в группе плацебо лишь у 13,7% пациентов. Показатели клинической ремиссии и продолжительности клинического ответа также были выше в группе ведолизумаба по сравнению с группой плацебо, независимо от того, получали ли они предшествующую терапию анти-ФНО препаратами.

Ведолизумаб обладает высоким профилем безопасности, сопоставимой с плацебо в отношении риска любого неблагоприятного события (ОР 0,99; 95% ДИ 0,93-1,07) или серьезных побочных эффектов (ОР 1,01; 95% ДИ 0,72-1,42). По данным систематического обзора, в 2 исследованиях, включавших 941 больного, была обнаружена статистически значимая разница в досрочном прекращении участия пациентов в исследовании из-за неблагоприятных событий. Шесть процентов больных, получавших ведолизумаб, досрочно выбыли из исследований по причине неблагоприятных событий по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,35-0,87). К побочным эффектам, о которых сообщалось во всех исследованиях, относились: ухудшение течения ЯК, головная боль, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота и боли в животе.

В настоящее время завершена II фаза клинических испытаний нового биологического препарата Натура-альфа – селективного ингибитора сигнальных молекул транскрипции 3 (STAT3). Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено в 10 центрах США, в котором 70 пациентов, соответствующих критериям умеренной и тяжелой степени ЯК с индексом активности Mayo ≥6, были случайным образом распределены в группу плацебо или 2 группы, получающие разные дозы препарата (по 10 мг/сут и 20 мг/сут). Достоверно доказано преимущество Натура-альфа в достижении клинического улучшения и индукции ремиссии перед плацебо. В двух группах больных, получавших активный препарат, доля пациентов, у которых был достигнут ответ на лечение, превышала 85% в сравнении с результатами в группе плацебо, составившими 36%. Не было выявлено межгрупповых различий с точки зрения безопасности. Частота побочных эффектов STAT3-ингибитора была сопоставима с плацебо. Ни одного случая серьезных нежелательных эффектов, связанных с приемом Натура-альфа, зарегистрировано не было.

Новый класс биологических препаратов, разработанный на основе тофацитиниба, относится к ингибиторам янус-киназы. В двух плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (OCTAVE – Oral Clinical Trials for tofAcitinib in ulceratiVE colitis – клинические исследования перорального применения тофацитиниба при ЯК) оценивалась индукция ремиссии при пероральном приеме тофацитиниба в дозировке 10 мг 2 р/день у взрослых пациентов с умеренным и тяжелым ЯК. Всего 598 пациентов в исследовании OCTAVE Induction I и 541 пациент в исследовании OCTAVE Induction II методом случайной выборки были рандомизированы в две группы: получающих тофацитиниб в дозировке 10 мг 2 р/день и плацебо.

Оба исследования достигли первичных конечных точек, оцениваемых по доле пациентов, получающих тофацитиниб и находящихся в стадии ремиссии на 8-й неделе, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. В настоящее время завершилось многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы – OCTAVE Sustain, целью которого является изучение эффективности тофацитиниба в поддержании ремиссии ЯК. В исследовании OCTAVE Sustain частота серьезных инфекций была одинаковой во всех трех группах лечения, а частота общей инфекции и инфекции, вызванной *Herpes zoster*, была выше в группе тофацитиниба, чем в группе плацебо. Во всех трех исследованиях у 5 пациентов, получавших тофацитиниб, и у одного, получавшего плацебо, был выявлен немеланомный рак кожи, а у 5 пациентов, принимавших тофацитиниб, и у тех, кто принимал плацебо, отмечались кардиоваскулярные побочные эффекты. По сравнению с плацебо, тофацитиниб был связан с повышенным уровнем липидов. На основании результатов исследования сделан вывод о том, что у пациентов с умеренно выраженным ЯК тофацитиниб был более эффективным в качестве индукционной и поддерживающей терапии, чем плацебо.

Еще одно недавно проведенное РКИ с использованием ozanimod (модулятора подтипов рецепторов сфингозин-1-фосфат 1 и 5) показало, что 16% пациентов, которые получали ozanimod в дозировке 1 мг/сут, и 6% больных, получавших плацебо, достигли клинической ремиссии на 8-й неделе ($p=0,048$). Необходимы масштабные исследования для изучения эффективности и безопасности ozanimod в лечении ЯК умеренной и выраженной степени тяжести.

Поддержание ремиссии

Производные месалазина являются препаратами первой линии для поддерживающей терапии у пациентов с хорошим клиническим ответом на месалазин или стероиды (пероральные или ректальные). Эффективная доза месалазина при пероральном приеме для поддержания ремиссии составляет 2 г/сут. Для ректального лечения поддерживающая доза составляет 3 г в неделю. Азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг массы тела рекомендован для терапии: у пациентов с легкой и умеренной активностью заболевания, с ранними или частыми рецидивами при приеме мезаламина в оптимальной дозе или непереносимостью мезалазина; у стероидзависимых пациентов. Пациентам, у которых терапия анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) или ведолизумабом была эффективной, целесообразно проведение поддерживающей терапии этим же препаратом с или без азатиоприна.

Знание и практическое использование современных диагностических алгоритмов и инновационных препаратов иммуносупрессивной и биологической терапии (адалимумаба, ведолизумаба), доступных на фармацевтическом рынке Украины, позволят обеспечить индукцию и глубокую ремиссию заболевания, улучшить качество жизни пациентов и снизить риск хирургического лечения ЯК.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом // РЖГГК. – 2015. – № 1. – С. 48-65.
2. Кушнир И.Э. Терапевтические стратегии лечения язвенного колита: реалии и перспективы // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 4 (90). – С. 108-115.
3. Ariyaratnam J., Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis // American Journal of Gastroenterology. – 2014; 109(2): 163-9.
4. Atreya R., Bloom S., Scaldaferri et al. Clinical effects of a topically applied toll-like receptor 9 agonist in active moderate-to-severe ulcerative colitis // J Crohns Colitis, 2016. – 10. – P. 1294-1302.
5. Bickston S. J., Behm B.W., Tsoulis D. J. at al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev, 2014.
6. Chande N., Wang Yo. et al. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev, 2014.
7. Dignass A. et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management // J Crohn's Colitis, Reprinted from: 2012; 6(10): 991-1030.
8. Farkas S., Hornung M., Sattler C., Edtinger L., Steinbauer M., Anthuber M. et al. Blocking MAdCAM-1 in vivo reduces leukocyte extravasation and reverses chronic inflammation in experimental colitis // International Journal of Colorectal Disease. – 2006; 21(1): 71-8.
9. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab maintenance therapy for UC: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. // ACG 2012 Annual Scientific Meeting Abstracts; October 19-24, 2012; Las Vegas, NV. Program 5.
10. Gisbert J.P., Bermejo F., Pérez-Calle J.L. et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse / Inflamm Bowel Dis. – 2009. – 15. – P. 1190-1198.
11. Gordon G.L ., Zakko S., Murthy U. et al. Once-daily Mesalamine Formulation for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. // J Clin Gastroenterol. – 2016. –50 (4.). – P. 318-325.
12. Goyette P., Boucher G., Mallon D. et al. International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Australia and New Zealand IBDGC; Belgium IBD Genetics Consortium; Italian Group for IBD Genetic Consortium; NIDDK Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; United Kingdom IBDGC; Wellcome Trust Case Control Consortium; Quebec IBD Genetics Consortium High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis // Nat Genet. – 2015. – 47. – P. 172-179.
13. Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K. et al. EC-IBD Study Group Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study Digestion. – 2007. – 75. – P. 113-121.
14. Langner C., Magro F., Driessen A. et al. European Society of Pathology; European Crohn's and Colitis Foundation The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide // Virchows Arch, 2014. – 464. – P. 511-527.
15. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H. et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. // Nat Genet. –2015. – 47. – P. 979-986.
16. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis// J Crohns Colitis. – 2017/- DOI https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008
17. Roberts H., Rai S.N., Pan J. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking // Digestion. – 2014. – 90. – P. 122-129.
18. Rodgers A.D., Cummins A.G. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease // Dig Dis Sci . – 2009. – 52. – P. 2063-2068.
19. Rosenfeld G., Bressler B. et al. Anti-MAdCAM antibody for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev, 2015.
20. Sandborn W.J., Assche G., Reinisch W., Colombel J.F., D'Haens G., Wolf D.C. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis // Gastroenterology. – 2012. – 142 (2). – P. 257-265.
21. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C., Zhang H., Strauss R., Johanns J. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis // Gastroenterology. – 2014. – 146 (1). – P. 85-95.
22. Sandborn W.J., Colombel J.F., Ghosh S. et al. Eldelumab (Anti-IP-10) induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled, phase 2b study // J Crohns Colitis. – 2016. – 10. – P. 418-428.
23. Sandborn W.J.Targan S.R., Byers V.S. et al. Andrographis paniculata extract [HMPL-004] for active ulcerative colitis // Am J Gastroenterol. –2013. –108. – P. 90-98.
24. Schoepfer A.M., Beglinger C., Straumann A. et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes // Inflamm Bowel Dis. – 2009. – 15. – P. 1851-1858.
25. Silverberg M.S. Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology // Can J Gastroenterol. – 2005. – 19. – P. 5-36.
26. Wang L., Mencher S., Khurana S.K. et al. Novel STAT3 selective inhibitor Natura-a shows great promise in treating moderate-to-severe UC in a randomized, placebo-controlled, double-blind phase II clinical trial. In: ACG 2012 Annual Scientific Meeting Abstracts; October 19-24, 2012; Las Vegas, NV. Program P392.
27. Sandborn W.J. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis // The New England Journal of Medicine, 2017; DOI:10.1056/NEJMoa1606910.
28. World Gastroenterology Organization, Global Guidelines IBD2015 http://gt-medical.com.ua/wp-content/uploads/2016.

МОВИПРЕП®

ВАШ ПАРТНЕР
В УСПІШНІЙ
ПІДГОТОВЦІ
КИШЕЧНИКА*,1

ЕФЕКТИВНІСТЬ 2 Л
ЗАМІСТЬ 4 Л[2]

МОВИПРЕП®

ПЕГ + АКо** (ПЕГ (3350) + натрію аскорбат +
+ аскорбінова кислота + натрію сульфат + електроліти)

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мовипреп®. Діюча речовина: саше А: макрогол 3350 —100 г, натрію сульфат безводний—7,5 г, натрію хлорид —2,691 г, калію хлорид —1,015 г, саше В: аскорбінова кислота — 4,7 г, натрію аскорбат — 5,9 г. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Осмотичні проносні засоби. Макрогол, комбінації. Код АТС A06A D65. **Показання.** Для очищення кишечника перед клінічними процедурами, що потребують його очищення, наприклад, перед ендоскопічними або рентгенологічними дослідженнями кишечника. **Протипоказання.** Препарат не застосовують за наявності або у разі підозри на такі стани: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату; непрохідність або перфорація травного тракту; порушення випорожнення шлунка (наприклад, парез шлунка); ілеус; фенілкетонурія (оскільки препарат містить аспартам); дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (оскільки препарат містить аскорбат); токсичний мегаколон. Протипоказано застосовувати препарат пацієнтам у непритомному стані. **Фармакологічні властивості.** Пероральне застосування розчинів електролітів на основі макроголу викликає помірну діарею і призводить до швидкого випорожнення товстого кишечнику. Макрогол 3350, сульфат натрію та аскорбінова кислота у високих дозах діють осмотично на кишечник, викликаючи проносний ефект. Макрогол 3350 сприяє збільшенню об'єму калових мас, що впливає на рухливість товстої кишки через нервово-м'язові провідні шляхи. Внаслідок цього досягається прискорене проходження розм'якшених випорожнень по товстій кишці. Електроліти, що містяться у препараті, та додаткове вживання прозорої рідини запобігають порушенню водно-електролітного балансу, знижуючи ризик зневоднення організму. **Побічні реакції.** Діарея, нудота, блювання, біль у животі, здуття живота, біль в епігастральній ділянці, анальне подразнення, порушення сну, запаморочення, головний біль, диспепсія, дисфагія, нездужання, озноб, спрага, відчуття голоду. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** НОРЖИН Лімітед, Велика Британія, Нью Роуд, Тір-і-Берз, Хенгойд, Мід Гламорган, CF 82 8SJ. **Р. п. МОЗ України:** №UA/12987/01/01 від 21.06.2013. MOVIPREP® і МОВИПРЕП® — торговельні марки, зареєстровані групою компаній Норжин. 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, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

* Перед клінічними процедурами, наприклад, ендоскопічним або рентгенологічним дослідженням кишечника.

** ПЕГ — поліетиленгліколь (макрогол), АКо — А-комплекс (аскорбінова кислота + аскорбат натрію).

1. Інструкція для медичного застосування препарату Мовипреп®. 2. Ell C. et al. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG+ electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy //The American journal of gastroenterology. – 2008. – Vol. 103(4). – P. 883–893.

UA/XMP/0517/0043(1)a

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

NORGINE

Takeda

А. Андреаллі, С. Паджі, А. Амато та ін., Італія

Навчальні стратегії щодо підготовки кишечнику до колоноскопії розділеним дозуванням: рандомізоване контрольоване дослідження

В Європі та США колоректальний рак (КРР) є провідною причиною захворюваності та другою за частотою причиною онкологічної смертності. Найбільш точним методом виявлення новоутворень товстої та прямої кишок залишається колоноскопія, хоча навіть її точність є субоптимальною. Пропущені утворення є головною причиною випадків КРР, який діагностують після попередньо проведеної колоноскопії негативними результатами. Неякісна підготовка до колоноскопії обумовлює субоптимальну частоту виявлення аденом (ЧВА), що відповідно асоціюється із збільшенням ризику КРР.

Оптимізація підготовки кишечнику є надважливою для підвищення ефективності колоноскопії. Встановлено, що режим підготовки з розділеним дозуванням (РД; призначення першої дози препарату увечері напередодні колоноскопії і другої дози вранці) забезпечує кращу якість очищення кишечнику порівняно з традиційним режимом – призначенням всієї дози препарату в день напередодні процедури (вечірнє дозування – ВД) – і дозволяє на 30% підвищити частоту виявляння новоутворень у програмах скринінгу. Впровадження цього режиму при підготовці до планової колоноскопії наполегливо рекомендовано відповідними керівництвами. Навчання пацієнтів має вирішальне значення для оптимізації результатів підготовки кишечнику, і в керівництвах зазначено, що медичні працівники повинні надавати пацієнтам відповідні письмові та усні інструкції.

У великих системах охорони здоров'я з вільним доступом до медичних послуг ендоскопічні процедури призначаються лікарем без попередньої клінічної консультації і час візиту з пацієнтом обговорює адміністратор, що унеможливлює рутинне впровадження усних інструкцій на додаток до письмових. Встановлено, що застосування режиму РД для ранніх ранкових колоноскопій (до 10:00) є неприйнятно низьким (33%). Основними бар'єрами щодо використання режиму РД є побоювання нетримання калу дорогою до ендоскопічного центру і небажання прокидатись рано вранці для завершення підготовки кишечнику. Втім, ризик переривання подорожі і/або нетримання є дуже низьким і лише незначно підвищується при РД. В дослідженнях продемонстровано, що за умови пояснення важливості дотримання інструкцій більшість пацієнтів добре сприймають РД незалежно від призначеного часу процедури. Отже, навчання пацієнтів є надзвичайно важливим для подолання бар'єрів проти РД та покращення комплаєнсу.

Метою цього проспективного рандомізованого контрольованого дослідження було визначити, чи може усне консультування, проведене – на додаток до вичерпної та легко зрозумілої спеціально розробленої листівки – підвищити копмплаєнс режиму РД пацієнтами, яким було призначено колоноскопію до 10:00.

Матеріали і методи

Дослідження проводилось в Італії, в одному ендоскопічному центрі з відкритим доступом. Протокол дослідження був схвалений комітетом з етики і зареєстрований в реєстрі ClinicalTrials.gov (ідентифікатор NCT02638558). Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь. Протокол дослідження відповідав етичним настановам Гельсинської декларації.

Дослідження не мало на меті отримання прибутку, і дослідники не були пов'язані з виробниками препаратів для підготовки кишечнику; жодного фінансування для дослідження не пропонувалось і не було отримано. Всі автори надали критичну ревізію і остаточне затвердження цієї статті.

Популяція дослідження

В дослідженні брали участь пацієнти віком 50-69 років, які проходили амбулаторну колоноскопію з січня по червень 2016 року після позитивного фекального імунохімічного тесту (ФІТ) проведеного для скринінгу КРР. З дослідження виключали пацієнтів, які не відповідали програмі скринінгу (вже проведена колоноскопія в останні 5 років, КРР, аденоми і запальні захворювання кишечника в анамнезі, тяжкі супутні захворювання); госпіталізованих пацієнтів; пацієнтів з резекцією товстої кишки; пацієнтів, які приймали антитромботичну терапію, яка не дозволяла резекцію поліпу; пацієнтів, які не могли або відмовились надати письмову інформовану згоду.

Всім включеним пацієнтам призначали колоноскопію до 10:00.

Інструкції щодо підготовки кишечнику до колоноскопії

Автори дослідження розробили спеціальну навчальну листівку щодо підготовки кишечнику, з простим алгоритмом та рисунком. В листівці наголошується на важливості адекватної підготовки кишечнику і дотримання режиму РД; зокрема зазначається, що цей режим покращує переносимість підготовки, мінімізує ризик пропущених неопластичних утворів і необхідності в повторній процедурі найближчим часом та сприяє попередженню раку. Також вказується, що вірогідність дефекації або нетримання дорогою до ендоскопічного центру є мінімальною (<5%), попри те що друга частина препарату приймається в день процедури, і що ця вірогідність є лише незначно вищою порівняно з такою у разі режиму ВД. Листівка містить детальну інформацію щодо оптимальних годин прийому розчину для очищення кишечнику і дієтичних обмежень. Для підготовки кишечнику використовували малооб'ємний (2 л) гіпертонічний розчин поліетиленгліколю з аскорбіновою кислотою (ПЕГ-А; Мовіпреп®, Nordgine, Велика Британія) або 2 л ПЕГ з цитратом і симетиконом + бісакодил (ПЕГ-ЦС; Ловолдил і Ловолессе, Alfa Wassermann S.p.A., Італія). Пацієнтам настійно рекомендували дотримуватися режиму РД (1 л розчину ПЕГ увечері напередодні процедури, приблизно о 20:00, і ще 1 л наступного ранку, приблизно за 4 ч до запланованого часу процедури). Режим ВД (прийом всього об'єму розчину увечері напередодні процедури; перший літр між 18:00 і 19:00, другий - між 21:00 і 22:00) також наводився, але його не рекомендувалось застосовувати через підвищений ризик неадекватного очищення кишечнику.

Протягом 3 днів до колоноскопії пацієнти мали дотримуватись дієти з низьким вмістом клітковини. У день напередодні процедури дозволявся звичайний сніданок і легкий обід, але після цього тверда їжа виключалась. Прозорі рідини можна було вживати не пізніше ніж за 2 години до процедури.

Втручання

У момент визначення часу проведення колоноскопії пацієнтів, які надали інформовану згоду і відповідали всім вищезазначеним критеріям, за допомогою комп'ютера рандомізували 1:1 для отримання лише письмових інструкцій щодо підготовки кишечнику, відповідно до стандартів ендоскопічного центру (група П), або письмових і усних інструкцій (група П+У). Пацієнти групи П просто отримували навчальний буклет від адміністраторів центру. Пацієнтам групи П+У навчальний буклет і коротку консультацію надавав медичний співробітник; під час консультації обговорювались важливість і мета підготовки кишечнику (з наголошенням на перевагах режиму РД) та вказувались оптимальні години для прийому послаблюючого засобу. Розподіл пацієнтів на групи здійснював допоміжний персонал центру за допомогою закритих пронумерованих конвертів.

Збір даних і процедура колоноскопії

Перед колоноскопією всі пацієнти отримали опитувальник, який включав питання щодо характеристик пацієнтів (7 пунктів: вік, стать, рівень освіти, трудова зайнятість, сімейний стан, попередня колоноскопія, час у дорозі до ендоскопічного центру) і процесу підготовки кишечнику (8 пунктів: застосований препарат, години прийому розчину, головна причина вибору на користь режиму РД, дотримання інструкцій стосовно підготовки, небажані події, порушення сну, потреба у зупинці та/або нетримання випорожнень дорогою до ендоскопічного центру). Комплаєнс пацієнтів оцінювали як оптимальний (прийом всього об'єму препарату), задовільний (прийом ≥75% препарату) або незадовільний (прийом <75% препарату). Колоноскопічні процедури проводили між 8:00 і 10:00 п'ять досвідчених ендоскопістів з повноваженнями для участі у програмі скринінгу КРР, які не були поінформовані про те, в яку групу був рандомізований той чи інший пацієнт.

Наприкінці процедури ендоскопіст заповнював відповідну форму, в якій зазначав зокрема якість підготовки кишечнику за Бостонською шкалою (BBPS). Це 4-бальна шкала, яка застосовується до кожного з трьох сегментів товстої кишки: правого, поперечного і лівого. Бали (оцінка сегменту після видалення надлишкового вмісту кишки шляхом аспірації і змивання) виставляються наступним чином: непідготовлений сегмент = 0; значні остаточні калові маси або непрозора рідина = 1; незначні залишки промивних вод, піни, які легко можуть бути аспіровані = 2; вся слизова оболонка легко візуалізується = 3. Отже, максимальна оцінка (ідеально підготовлений кишечник) становить 9 балів, мінімальна (кишечник не підготовлений) – 0 балів. Очищення товстої кишки вважається адекватним за оцінки BBPS ≥2 балів для кожного сегменту.

Показники, що оцінювались

Головною метою дослідження було визначати частку пацієнтів, які оберуть режим РД в кожній групі (первинна кінцева точка). Додатково оцінювали предиктори вибору на користь РД, прихильність до режимів підготовки кишечнику, якість підготовки і побічні ефекти, асоційовані з режимами РД і ВД.

Статистичний аналіз

Відповідно до попередніх даних, режим РД обирали приблизно 33%, яким колоноскопія планувалась в ранні ранкові години. Очікувалось відносне підвищення цього показника в півтора раза, тобто до 50%, що вважили клінічно значимим. Щоб отримати двосторонній критерій значимості 0,05 і силу 0,80, в дослідження було необхідно включити 286 пацієнтів (по 143 в кожну групу). З урахуванням очікуваного рівня вибування 5% в дослідження планували включити 300 пацієнтів; набір пацієнтів припинили після досягнення цільової кількості пацієнтів в кожній групі. Пацієнтів, які були рандомізовані, але не з'явились на призначену колоноскопію, в аналіз первинної кінцевої точки не включали.

Категорійні змінні представляли у вигляді частоти і процентів, кількісні змінні - як середні і стандартні відхилення. Для порівняння категорійних і безперервних змінних використовували тест χ^2 і t-тест Стьюдента відповідно. Всі статистичні тести були двосторонніми і вважались статистично значимими за показника $p<0,05$. Незалежні предиктори вибору на користь режиму РД визначали за допомогою логістичної покрокової регресії; відповідно до автоматизованої процедури, вносили всі параметри з $p<0,2$ (в одномірному аналізі) і видаляли всі параметри з $p>0,4$. Для всіх показників, що мали статистично значиму різницю, вказували відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ).

Статистичні розрахунки здійснювали за допомогою програмного забезпечення SAS вер. 9.1. Результати представляли відповідно до стандартів CONSORT.

Результати

Протягом дослідження було оцінено 363 ФІТ-позитивних пацієнтів; з них 302 відповідали необхідним критеріям і були розподілені 1:1 на групи П і П+У. 16 пацієнтів були виключені після рандомізації (4 не з'явились на призначену колоноскопію, 7 відмінили і 5 перенесли призначення). Загалом до заключного аналізу увійшли 286 пацієнтів (середній вік 59,6±6,1 року, чоловіків 49,3%) (рис.).

Дві групи по 143 пацієнти в кожній були добре збалансованими за демографічними характеристиками, рівнем освіти, трудовою зайнятістю і сімейним станом. Кількість пацієнтів, яким проводили колоноскопію уперше, години призначеної колоноскопії і час у дорозі до ендоскопічного центру також були подібними в обох групах (табл. 1).

Продовження на стор. 40.

Рис. Блок-схема дослідження (пацієнти)

А. Андреаллі, С. Паджі, А. Амато та ін., Італія

Навчальні стратегії щодо підготовки кишечнику до колоноскопії розділеним дозуванням: рандомізоване контрольоване дослідження

Продовження. Початок на стор. 39.

Таблиця 1. **Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів**

Характеристика	Група письмового навчання (n=143)	Група письмового й усного навчання (n=143)	p
Вік, роки	59,1±6,1	56,1±6,2	0,15
Чоловіки, n (%)	77 (53,8)	64 (44,8	0,15
Освіта, n (%)			
Середня спеціальна / вища	62 (43,4)	72 (50,3)	0,29
Середня / неповна середня	81 (56,6)	71 (49,7)	
Сімейний стан, n (%)			
У шлюбі	116 (81,1)	119 (83,2)	0,75
Розлучені	9 (6,3)	6 (4,3)	
Овдовілі	3 (2,1)	5 (3,5)	
Самотні	15 (10,5)	13 (9,1)	
Трудова зайнятість, n (%)			
Повна	61 (42,7)	57 (39,8)	0,77
Часткова	3 (2,1)	6 (4,1)	
Не працюють / на пенсії	58 (40,6)	60 (42,1)	
Домашнє господарство	21 (14,6)	20 (14,0)	
Перша колоноскопія, n (%)	121 (84,6)	110 (76,9)	0,13
Запланований час колоноскопії, n (%)			
Від 8:00 до 9:00	77 (53,8)	84 (58,7)	0,47
Від 9:00 до 10:00	66 (46,2)	59 (41,3)	
Час у дорозі до клініки, n (%)			
<30 хв	72 (50,3)	76 (53,1)	0,47
Від 30 до 60 хв	63 (44,1)	62 (43,4)	
>60 хв	8 (5,6)	5 (3,5)	

Таблиця 2. **Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, які обрали розділений або вечірній режим дозування**

Характеристика	Група письмового навчання (n=143)	Група письмового й усного навчання (n=143)	p
Вік, роки	59,1±6,1	56,1±6,2	0,15
Чоловіки, n (%)	77 (53,8)	64 (44,8	0,15
Освіта, n (%)			
Середня спеціальна / вища	62 (43,4)	72 (50,3)	0,29
Середня / неповна середня	81 (56,6)	71 (49,7)	
Сімейний стан, n (%)			
У шлюбі	116 (81,1)	119 (83,2)	0,75
Розлучені	9 (6,3)	6 (4,3)	
Овдовілі	3 (2,1)	5 (3,5)	
Самотні	15 (10,5)	13 (9,1)	
Трудова зайнятість, n (%)			
Повна	61 (42,7)	57 (39,8)	0,77
Часткова	3 (2,1)	6 (4,1)	
Не працюють / на пенсії	58 (40,6)	60 (42,1)	
Домашнє господарство	21 (14,6)	20 (14,0)	
Перша колоноскопія, n (%)	121 (84,6)	110 (76,9)	0,13
Запланований час колоноскопії, n (%)			
Від 8:00 до 9:00	77 (53,8)	84 (58,7)	0,47
Від 9:00 до 10:00	66 (46,2)	59 (41,3)	
Час у дорозі до клініки, n (%)			
<30 хв	72 (50,3)	76 (53,1)	0,47
Від 30 до 60 хв	63 (44,1)	62 (43,4)	
>60 хв	8 (5,6)	5 (3,5)	

У дослідженій когорті режиму РД надали перевагу 114 пацієнтів групи П і 125 пацієнтів групи П+У (79,7 vs 87,4%; p=0,079). При порівнянні пацієнтів, які обрали режим РД замість ВД, в одномірному аналізі жодний параметр не асоціювався з вибором РД (табл. 2). Логістичний регресійний аналіз показав, що час у дорозі >1 год був єдиним параметром, який (негативно) корелював з вибором РД (ВШ 0,30; 95% ДІ 0,09-0,98). Про повний комплаєнс (100% прийом розчину) повідомили 140 (97,9%) і 139 (97,2%) пацієнтів груп П і П+У відповідно (p=0,99).

Групи П і П+У статистично не відрізнялись за параметрами, пов'язаними з колоноскопією, зокрема, за середньою оцінкою BBPS (7,8±1,4 vs 8,1±1,2; p=0,06), процедурами з адекватним очищенням кишечнику (95,6 vs 95,1%; p=0,77), частотою інтубації сліпої кишки (99,3 vs 97,9%; p=0,61), частотою виявлення поліпів (55,2 vs 53,8%; p=0,91) і аденом (39,8 vs 36,1%; p=0,54).

Результати колоноскопії та небажані події залежно від режиму підготовки

При порівнянні якості очищення кишечнику в пацієнтів, які обрали режим РД (n=239) або ВД (n=47), середня оцінка виявилась значно вищою у групі РД (8,1±1,2 vs 7,4±1,3; p<0,001), хоча частка процедур з адекватним очищенням була подібною (95,8 vs 95,7%; p=0,70). Принаймні 1 раз дорогою до центру зупинялись 18 пацієнтів групи РД і 4 пацієнти групи ВД (7,5 vs 8,7%; p=0,94). Нетримання спостерігалось у 6 пацієнтів групи РД; у групі ВД таких випадків не було (2,5 vs 0%; p=0,59).

Обговорення

У цьому рандомізованому контрольованому дослідженні було встановлено, що в умовах скринінгу впровадження простої і легко зрозумілої листівки, в якій чітко пояснюються переваги РД, гарантує високу прихильність пацієнтів до цього режиму навіть при ранкових колоноскопіях і таким чином практично виключає необхідність в додаткових усних інструкціях.

Результати дослідження є важливими через низку причин. По-перше, вони демонструють, що використання простої навчальної листівки замість стандартних форм з підготовки кишечнику може забезпечити високу частоту вибору на користь РД (близько 80%). Зважаючи на низький комплаєнс до РД при ранкових колоноскопіях, що відзначався у попередніх дослідженнях, і відомий зв'язок між РД і частотою виявлення аденом, ця стратегія виглядає надважливою для оптимізації ефективності колоноскопії і профілактики КРР.

По-друге, надання вербальних інструкції на додаток до письмових не мало значних переваг порівняно з лише письмовими інструкціями стосовно обрання РД, дотримання схеми підготовки і якості очищення кишечнику. Листівка, використана у цьому дослідженні, виявилась настільки ефективною у поясненні пацієнтам переваг РД і сприянні дотримання обраної схеми підготовки, що усне консультування було практично зайвим. У попередніх дослідженнях оцінювалась низка інших підходів для покращення комплаєнсу, зокрема навчальні інструкції у вигляді картинок, буклети, відео і телефонні дзвінки, але результати цих досліджень є суперечливими.

Деякі практичні настанови настійно рекомендують, щоб медичні працівники одночасно надавали пацієнтам письмові та усні інструкції з підготовки кишечнику з метою покращення комплаєнсу і результатів підготовки. Проте ці настанови ґрунтуються на доказах низької якості, переважно на одному спостережному дослідженні, в якому використання вербальних і письмових інструкцій, порівняно з лише письмовими, було незалежним предиктором адекватної якості підготовки кишечнику. Дані інтервенційних досліджень щодо додаткової ролі усних інструкцій є обмеженими. У нещодавньому нерандомізованому дослідженні за участю 105 пацієнтів, які проходили скринінгову колоноскопію, 10-хвилинне навчальне консультування лікарем на додаток до письмових інструкцій значно покращувало якість підготовки кишечнику. Наскільки відомо авторам, представлена робота є першим рандомізованим дослідженням, яке було спеціально сплановане для оцінки впливу усних інструкцій на результати підготовки кишечнику і продемонструвало, що усне консультування лікарем не покращило якість підготовки кишечнику за умови використання листівки про переваги РД. На думку дослідників, цей результат пов'язаний передусім з неочікувано дуже високою прихильністю до РД в контрольній групі, а не з недостатньою ефективністю запропонованого втручання. Ця висока прихильність до РД частково пояснюється ефективністю нової навчальної листівки, але вона також може бути переоціненою через особливості дослідження. Пацієнти з позитивним скринінговим ФІТ є окремою популяцію, в якій прихильність до будь-яких рекомендацій, спрямованих на покращення якості колоноскопії, є вірогідно вищою через страх перед раком.

По-третє, завдяки багатомірному аналізу було встановлено, що на режим РД неохоче погоджувались лише пацієнти, в яких дорога до ендоскопічного центру займала більше 1 год, ймовірно, через побоювання зупинки в дорозі або нетримання випорожнень та необхідність дуже рано прокидатись для завершення процедури підготовки. Щоб переконати цю категорію пацієнтів обрати режим РД, найлегше зсунути призначення на колоноскопію на другу половину ранку або більш пізні години.

Сильною стороною цього дослідження є вибір об'єктивної первинної кінцевої точки - частки пацієнтів, які обрали режим РД (замість якості підготовки кишечнику), що мінімізує будь-яку суб'єктивність під час оцінки результатів.

Висока прихильність пацієнтів до РД і наданих інструкцій щодо підготовки в обох групах сприяла дуже високій частці процедур з адекватним очищенням кишечнику, яка відповідає найвищим показникам, отриманим раніше в умовах скринінгу на підставі ФІТ.

Оцінка підготовки очищення кишечнику (BBPS) була вищою в пацієнтів, які надали перевагу РД, втім, за часткою процедур з адекватною підготовкою групи РД і ВД не відрізнялись. Оскільки режим ВД обрали лише 16% учасників, дослідження не мало достатньої потужності, щоб виявити статистично значиму різницю в якості підготовки між цими групами. Хоча в разі призначення колоноскопії на ранні ранкові години режим РД може виглядати менш привабливим порівняно з ВД (через відносно більш короткий проміжок часу від завершення підготовки до початку процедури), це не повинно ставати на перешкоді до використання РД за таких умов, оскільки добре відомо, що найвищі рівні якості підготовки асоціюються з найвищою частотою виявлення аденом.

Режими РД і ВД не відрізнялись за частотою небажаних подій, зокрема нетримання або потреби в зупинці дорогою до ендоскопічного центру для дефекації. Ці результати доводять, що РД в цілому добре переноситься пацієнтами навіть у разі призначення колоноскопії на ранні ранкові години.

Автори також усвідомлюють певні обмеження дослідження. По-перше, ефективність навчальної листівки щодо усунення потреби в усних інструкціях з підготовки кишечнику була продемонстрована в пацієнтів - учасників програми скринінгу КРР. Відтворюваність цих результатів поза межами скринінгу, коли пацієнти можуть менше усвідомлювати важливість високоякісної колоноскопії, має бути вивчена у майбутніх дослідженнях. В умовах очікуваної більш низької прихильності до РД може бути доцільним активне консультування, зокрема надання усних інструкцій, як це рекомендується практичними настановами.

По-друге, дослідження проводилось в одному закладі, тож для узагальнення отриманих результатів необхідним є багатоцентрове дослідження.

По-третє, загальну ефективність навчальної листівки з підготовки кишечнику слід також вивчити для пізніх ранкових і післяобідніх колоноскопій; прихильність до РД є більш важливою для ранніх ранкових процедур, проте переваги навчальної листівки можуть отримати всі пацієнти, які піддаються колоноскопії.

Висновки

Результати дослідження свідчать, що в умовах скринінгу системне впровадження листівки, в якій наочно пояснюються переваги РД для підготовки кишечнику, забезпечує високий комплаєнс і ефективне очищення, що практично робить зайвим додаткове усне навчання при колоскопій у ранні ранкові години. Отже, це проста й економічно ефективна стратегія, що дозволяє покращити якість колоноскопії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Andrealli A., Paggi S., Amato A. et al. Educational strategies for colonoscopy bowel prep overcome barriers against split-dosing: A randomized controlled trial. United European Gastroenterology Journal. Published Online First 11 July 2017.

Перекладено та адаптовано з англ. ***Олексій Терещенко***

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/XMP/0917/0076

Радиочастотная абляция: инновационная методика лечения геморроя – уже в Украине

Геморрой – крайне распространенное заболевание аноректальной зоны, характеризующееся варикозным расширением геморроидальных вен в прямой кишке. Геморроем страдают миллионы людей во всем мире, однако истинные эпидемические масштабы заболевания достаточно сложно оценить, поскольку многие пациенты из чувства ложного стыда по-прежнему предпочитают практиковать самолечение, нежели обращаться за медицинской помощью. Масштабное эпидемиологическое исследование, выполненное в 90-е годы прошлого столетия (J.F. Johanson, A. Sonnenberg, 1990), продемонстрировало, что связанные с геморроем жалобы предъявляли 10 млн жителей США. Согласно данным недавно проведенных исследований, геморрой диагностируется у каждого 20-го жителя США, а те или иные его симптомы беспокоят почти половину населения в возрасте старше 50 лет (A. Fox et al., 2014). При этом максимальные показатели заболеваемости геморроем у лиц обоих полов отмечаются в возрастной группе 45-65 лет.

Недавно в хирургическом лечении геморроя открылись новые возможности – это произошло благодаря внедрению в мировую проктологическую практику и расширению показаний к применению такого современного метода малоинвазивного оперативного вмешательства, как радиочастотная абляция (РЧА) геморроидальных узлов. В июле этого года современный радиочастотный аблятор производства компании «F care systems» (Бельгия) впервые появился и в нашей стране – им было оснащено хирургическое отделение многопрофильного медицинского центра «Медикал Плаза», который находится в г. Днипро. С помощью этого аппарата врачи центра уже провели первые хирургические операции у пациентов с геморроем различных степеней. Рассказать нашим читателям о преимуществах использования метода РЧА в лечении геморроя и поделиться собственным клиническим опытом любезно согласился ведущий специалист «Медикал Плаза» в области проктологии, заведующий хирургическим отделением Павел Владимирович Палюра.

Уважаемый Павел Владимирович, расскажите, пожалуйста, о сути метода РЧА. У каких категорий пациентов с геморроем он может применяться?

– Стремление к выполнению малоинвазивных оперативных вмешательств является одной из основных современных тенденций в развитии хирургии, и проктология в этом смысле – не исключение. Как известно, широко используемая всеми проктологами клиническая классификация выделяет 4 степени внутреннего геморроя в зависимости от внешнего вида геморроидальных узлов и степени их пролапса. При геморрое 1-й степени узлы могут кровоточить, но не выпадают, при 2-й степени заболевания – периодически выпадают при натуживании, но самостоятельно вправляются, при 3-й степени – при выпадении узлы уже самостоятельно не вправляются, но их можно вправить вручную, и наконец, при 4-й степени – выпавшие узлы не удается вправить даже вручную из-за выраженной слабости фиброзно-мышечного кольца анального канала. При этом совершенно очевидно, что чем более запущенным является заболевание, тем сложнее его вылечить. Различные малоинвазивные методы хирургического лечения геморроя, которые имеются в распоряжении проктологов, показаны к применению у пациентов с заболеванием 1-й и 2-й, а в ряде случаев – и 3-й степени. Что же касается пациентов с геморроем 4-й степени, то до недавнего времени в лечении данной категории больных не было альтернативы выполнению классических хирургических вмешательств (в частности геморроидэктомии по Миллигану-Моргану). Внедрение в проктологическую практику инновационного метода РЧА геморроидальных узлов сегодня позволяет избежать расширенного оперативного вмешательства даже пациентам с 3-й и 4-й степенью геморроя – т.е. эта современная медицинская технология может использоваться практически у всех пациентов с данным заболеванием.

Суть метода РЧА заключается в следующем: сферический электрод, соединенный с радиочастотным генератором, с помощью специальной иглы помещают в основание ножки геморроидального узла, и под воздействием генерируемого радиочастотного излучения (токи высокой частоты) происходит его термокоагуляция и вапоризация. Вследствие этого геморроидальный узел облитерируется, и его кровоснабжение прекращается, а затем он полностью рассасывается (абляция). Поскольку зонд изолирован, термокоагулирующий эффект является строго локальным – термического воздействия на окружающие геморроидальный узел ткани практически не происходит. При этом следует подчеркнуть, что термическое воздействие при использовании радиочастотного аблятора обусловлено не нагреванием как таковым (в генераторе нет нити накаливания), а связано с энергетическим воздействием радиочастотного излучения.

Каковы основные преимущества использования РЧА в лечении геморроя?

– Во-первых, это моментальное достижение результата лечения – он виден и ощутим сразу же. Во-вторых, процедура РЧА проводится с использованием исключительно местной анестезии, и в общем наркозе нет никакой необходимости – лечение практически безболезненно и не сопровождается значимым субъективным дискомфортом. В-третьих, РЧА геморроидальных узлов выполняется амбулаторно, и пациенты не нуждаются в госпитализации ни до, ни после лечения. Сразу же после окончания процедуры пациент может отправиться домой или на работу и заниматься своими повседневными делами. Какие-либо ограничения в отношении режима дня или диеты в послеоперационном периоде также отсутствуют. В-четвертых, как свидетельствует опыт зарубежных коллег, на сегодня РЧА является одним из самых безопасных методов малоинвазивного оперативного лечения геморроя: риск развития кровотечения и гнойно-септических осложнений после процедуры крайне низок. При выполнении РЧА не делаются никакие разрезы, а термокоагуляция радиочастотным излучением снижает риск кровотечения до минимума. Во время РЧА используются только одноразовые стерильные иглы, а слизистая оболочка прямой кишки перед выполнением процедуры обрабатывается раствором антисептика, что также обеспечивает профилактику гнойно-септических осложнений.

Кому показано такое лечение? Существуют ли ограничения по возрасту или сопутствующей патологии, фазе заболевания?

– Как я уже подчеркивал, метод РЧА может использоваться у пациентов с геморроем любой степени, независимо от фазы заболевания. РЧА можно выполнять в фазе обострения геморроя, однако при развитии у пациента тромбоза геморроидальных узлов сначала, безусловно, нужно провести лечение данного ургентного осложнения и лишь после этого планово выполнять данную процедуру. Какие-либо ограничения по выполнению РЧА у пациентов пожилого старческого возраста отсутствуют, при проведении процедуры используется только местная анестезия препаратами с минимальным количеством побочных эффектов, и наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов (в частности, таких распространенных, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и пр.) не является противопоказанием. В этом также заключается одно из преимуществ метода по сравнению с классическими операциями с использованием общей анестезии.

Как давно метод РЧА геморроидальных узлов применяется за рубежом?

– В Европе этот метод малоинвазивного лечения геморроя применяется уже более 5 лет, а сам аппарат для выполнения процедуры – радиочастотный аблятор EVRF – был создан в Бельгии. На сегодняшний день эти операции успешно проводятся в медицинских центрах Германии, Бельгии, Великобритании, Швейцарии и России.

Насколько Вам известно, использовался ли метод РЧА в лечении геморроя в Украине ранее?

– Для Украины это инновационный метод, и первый аппарат EVRF для выполнения РЧА появился именно у нас, в медицинском центре «Медикал Плаза», ранее компания-производитель его на территорию нашей страны не ввозила. В июле этого года я проходил стажировку в г. Кельне (Германия), где обучался методике РЧА у немецких коллег. К тому моменту они выполнили уже около 100 таких операций и на основании статистического анализа полученных результатов пришли к выводу о том, что данная методика эффективна и безопасна: не было зарегистрировано ни одного случая кровотечения или развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. И лишь у небольшого числа больных после процедуры отмечались болевые ощущения в прямой кишке, которые купировались однократным пероральным приемом ибупрофена.

Сейчас Вы самостоятельно проводите подобные операции в медицинском центре «Медикал Плаза» в г. Днипро. Расскажите, пожалуйста, подробнее о собственном клиническом опыте использования РЧА в лечении пациентов с геморроем различных степеней.

– На данный момент с использованием метода РЧА мной было прооперировано 7 пациентов: у 2 из них был диагностирован геморрой 3-й степени, у одного пациента – 4-й степени, у 4 пациентов – 2-й степени. Особый интерес для нас, конечно же, представляли результаты лечения пациентов с 3-й и 4-й степенью заболевания, поскольку для пациентов с геморроем 2-й степени сегодня существуют и альтернативные варианты малоинвазивного хирургического лечения. Мы с сотрудниками отделения были приятно удивлены тем эффектом, который наблюдали сразу же после процедуры у пациентов с геморроем 3-й и 4-й степени – когда узлы исчезали буквально на наших глазах, а сразу же после процедуры пациенты говорили, что не испытывают боли и больше не ощущают геморроидальных узлов. Ни у одного из прооперированных к настоящему времени пациентов в послеоперационном периоде не было кровотечений и гнойно-септических осложнений.

А каковы отзывы самих пациентов о результатах РЧА?

– Все прооперированные в нашем центре больные были удовлетворены результатами лечения и отметили радикальное улучшение качества жизни. Метод РЧА оказался приемлемым в том числе и для тех пациентов, у которых имеются выраженные фобии в отношении общей анестезии и известных рисков классических хирургических вмешательств при геморрое. Так, нам удалось убедить в безопасности процедуры РЧА молодую пациентку с геморроем 3-й степени, которая панически боялась оперативного вмешательства из-за вероятности повреждения сфинктерного аппарата и последующего энкопреза. В итоге она осталась очень довольна результатами процедуры.

Готовы ли Вы поделиться своим опытом с коллегами и обучить их методике выполнения РЧА?

– Конечно же, мы готовы это сделать. Более того, у нас уже есть первые обращения от врачей из других регионов Украины, которые хотели бы наглядно ознакомиться с данной методикой. Сейчас мы готовим группу пациентов, чтобы провести для коллег такой мастер-класс с демонстрацией сразу 3-4 процедур РЧА при геморрое различных степеней.

Подготовила ***Елена Терещенко***

Medical Plaza

«Медикал Плаза» – первый частный многопрофильный медицинский центр в г. Днипро, который получил сертификат Международной системы менеджмента качества ISO 9001:2015 и высшую аккредитационную категорию.

В «Медикал Плаза» функционируют: диагностическое отделение, лаборатория, поликлиника, стационар, отделение хирургии, отделения маммологии и онкологии, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, педиатрическое отделение. «Медикал Плаза» был открыт 3 года назад, и на сегодняшний день в нем работает более 200 сотрудников. Многопрофильность «Медикал Плаза» – это возможность междисциплинарных консилиумов, что позволяет пациентам получить экспертное медицинское решение в одном центре.

г. Днипро, пр-т А.Поля, 141А; тел.: +38 (0562) 305 305; www. MedicalPlaza.com.ua

PRO.MED.CS Praha a.s.

ВИРОБНИЦТВО В САМОМУ СЕРЦІ ПРАГИ

28 РОКІВ НА СВІТОВОМУ ФАРМРИНКУ

ПРЕДСТАВЛЕНА В 26 КРАЇНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЇ, СХІДНОЇ ЄВРОПИ ТА АЗІЇ

ВИГОТОВЛЯЄ ЛІКИ ВІДПОВІДНО ДО СТАНДАРТІВ ЄС

Ітомед

ітоприду гідрохлорид

- ✓ Нове покоління прокінетиків з подвійним механізмом дії
- ✓ Сучасний прокінетик для курсового лікування ГЕРХ відповідно до українського протоколу*
- ✓ Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр та в клітини провідної системи міокарда
- ✓ Метаболізується під дією флавінзалежної монооксигенази

*Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба". Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р.

УРСОСАН®

урсодеоксихолева кислота

- ✓ Лікарський засіб чеської якості
- ✓ Сучасне лікування ГЕРХ при наявності змішаного рефлюктату відповідно до українського протоколу*
- ✓ Оптимальне рішення при холестазі
- ✓ Лікування алкогольного гепатиту відповідно до українського протоколу**

*Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба". Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р.

**Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Алкогольний гепатит". Наказ МОЗ України №826 від 06.11.2014 р.

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні
вул. Межигірська, буд. 7/16,
м. Київ, 04071, Україна. Тел.: +38 044 364 57 59. Факс: +38 044 364 57 39
office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепровский национальный университет им. Олеся Гончара, г. Днепр

Билиарная патология в патогенезе ГЭРБ: что рационально взять за основу терапии?

М.Б. Щербинина

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) была представлена в октябре 1997 г. на Генвальской конференции как «заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого» [1]. Находившийся до этого в тени пищевод, по известному выражению З. Маржатки, «Золушка гастроэнтерологии», оказался в центре внимания, закружившись в вихре сотен научных публикаций. В последующие годы актуальность вопроса ГЭРБ была подтверждена результатами масштабных популяционных исследований, показавшими, что в экономически развитых странах доля населения, имеющая симптомы заболевания, составляет 20-30% [2]. Активно изучались и различные аспекты патогенеза ГЭРБ, связанные с развитием осложнений в виде эзофагита, стриктур или пищевода Барретта, а также ее возможные ассоциации с внепищеводными проявлениями – легочными, кардиальными, орофарингеальными и др [3].

По современным представлениям, ГЭРБ относят к квазиэндогенным заболеваниям. При этом ключевым звеном ее формирования обозначено повреждение структурной и функциональной целостности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) как антирефлюксного барьера. В целом признано, что в основе ГЭРБ лежит дискоординация моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, обусловливающая доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в пищевод.

Изначально основной задачей терапии ГЭРБ было снижение выраженности и частоты симптомов заболевания. При этом под адекватным контролем понимали наличие симптомов ГЭРБ не более 2 раз в неделю. Это обеспечивалось в основном применением антисекреторных препаратов: антацидов/альгинатов, блокаторов Н2-рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы (ИПП). В настоящее время наилучшим признается вариант терапии, при котором достигается полное отсутствие проявлений болезни, с чем трудно не согласиться, учитывая ее значительное влияние на здоровье людей. Еще в 1998 г. ГЭРБ была отнесена к пяти состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов. Среди них ГЭРБ обошла гипертоническую болезнь; осложнения, связанные с менопаузой; стенокардию и пептическую язву [4]. Большинство пациентов, по-видимому, будут нуждаться в пожизненном лечении, поскольку естественное течение ГЭРБ соответствует хронической патологии с высоким уровнем рецидивирования. Тактика ведения заболевания строится на регулярной долгосрочной основе. Какие же результаты мы ожидаем и какие получаем в итоге применения наиболее часто используемых групп препаратов?

С момента объявления ГЭРБ отдельной нозологической единицей акцент в терапии был сделан на снижении повреждающего действия компонентов пищеводных рефлюксатов, в составе которых доминирует соляная кислота. Так, по данным исследований, в норме общая продолжительность сохранения пищеводного pH ниже 4 не превышает более 1 ч в течение суток, у пациентов же с ГЭРБ этот показатель увеличивается до 4-14,5 часов [5]. В этой связи ГЭРБ была отнесена к группе кислотозависимых заболеваний, и, как следствие, во всех клинических рекомендациях, и отечественных, и международных, фармакологическая терапия ГЭРБ сфокусирована на мощных антисекреторных препаратах класса ИПП. Механизм действия ИПП реализуется путем блокады протонной помпы (H^+/K^+-АТФазы) париетальных клеток слизистой оболочки желудка, в итоге снижается секреция соляной кислоты, а, следовательно, и агрессивность желудочного сока, pH которого становится выше 4. Анализируя подходы к ведению ГЭРБ, нельзя не заметить, что все они вращаются вокруг ИПП, создавая в совокупности ИПП-центрическую модель терапии. Назначение ИПП предусмотрено при любой форме ГЭРБ на срок не менее 8 недель, и далее – их прием в поддерживающей дозе в течение от 6 мес до 2 лет [1]. Предполагали, что устранение кислого компонента рефлюксата должно свести на ноль его негативное влияние, восстановить слизистую оболочку пищевода и, в итоге, способствовать редукции клинических симптомов с улучшением прогноза по пищеводу Барретта, потенциально предракового состояния.

В качестве аргумента была показана зависимость заживления эрозивно-язвенных повреждений пищевода от продолжительности повышения внутрипищеводного pH >4 в течение суток (правило Белла) и способность ИПП обеспечить эти условия [6].

Однако на практике оказалось, что золотой стандарт лечения ГЭРБ с помощью ИПП дает хороший результат только при явно кислотозависимой ГЭРБ и неэффективен в ряде других случаев. Так, число пациентов, не ответивших частично или полностью на стандартную дозу ИПП 1 р/сут в течение 4-8 недель, достигает 40-50% [7]. При недостаточном эффекте рекомендуется увеличивать дозу ИПП в 2 раза, на что позитивно реагируют около 25% пациентов. И все же, несмотря на усиление терапии путем применения двойных доз ИПП, могут присоединиться новые симптомы и отрицательная динамика заживления повреждений слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите. Таких пациентов с ГЭРБ называют «не отвечающими на терапию ИПП» (англ. «PPI non-responders»), т. е. рефрактерными к проводимой терапии [8, 9]. С другой стороны, даже при эффективности лечения ИПП после отмены этих препаратов в течение 6 мес у 90% пациентов можно прогнозировать рецидив ГЭРБ [10]. Не был подтвержден и ожидаемый эффект исчезновения пищевода Барретта на фоне 20-летнего применения ИПП. Показателен пример 2-летнего лечения пациента омепразолом, которое обусловило сокращение площади метаплазии всего лишь на 8% [11]. К сожалению, ИПП, даже назначаемые в высоких дозах, либо не вызывают регресса сегмента Барретта, либо вызывают небольшую регрессию данного сегмента, клиническая значимость которой неясна.

Механизмы рефрактерности к ИПП активно изучаются и обсуждаются. Основными причинами этого феномена сегодня признаны низкая приверженность пациентов к лечению, неправильное назначение ИПП, применение некачественных дженериков, генетически обусловленная резистентность к ИПП, измененный метаболизм ряда препаратов, ночной кислотный прорыв, гиперсекреция кислоты, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога [12]. Но главное заключается в том, что ИПП-центрическая модель лечения ГЭРБ не удовлетворяет своей эффективностью: кислотоснижающая терапия приносит лишь временное облегчение пациентам. И мы понимаем почему. Ни для кого не секрет, что такой подход, по сути, является симптоматическим, поскольку не учитывает воздействия на основные факторы этиологии и патогенеза ГЭРБ. ИПП-центрическая модель подобна канонической геоцентрической системе древних греков, которые верили, что Земля неподвижно расположена в центре мироздания и все вращается вокруг нее. Как и при развитии представлений о Вселенной, сомнения в абсолютности концепции кислотозависимости ГЭРБ существовали всегда, и в настоящее время на приоритетные позиции постепенно переходит концепция оптимизации моторики пищеварительного тракта.

Все эти годы более скромное место в назначениях при ГЭРБ занимала урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Однако при ее долгосрочном применении отмечалось явное улучшение состояния пациентов с появлением многолетних «спонтанных» ремиссий. Значимость УДХК увеличилась после того, как одной из наиболее вероятных причин недостаточной эффективности ИПП стали рассматривать дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР).

ДГЭР определяется как ретроградное попадание содержимого из ДПК в анатомически выше расположенные органы – желудок, пищевод и даже ротовую полость. Состав рефлюксата при ДГЭР определяется смешиванием в желудке щелочного дуоденального секрета с кислым желудочным содержимым. Таким образом, при ДГЭР рефлюксат имеет смешанный характер, как правило, с преобладанием соляной кислоты при отсутствии проводимой терапии ИПП.

Регистрация некислых рефлюксов в пищевод стала возможной с появлением методики суточной pH-импедансометрии. Эта технология позволяет выявлять попадание жидкости и газов в пищевод, дифференцировать их, а в комбинации с pH-метрией измерять показатели pH. Еще одна современная технология – фиброоптическая система Bilitec 2000 – позволяет обнаружить в рефлюксате билирубин, суррогатный маркер рефлюкса желчи. Результаты ряда исследований показали, что имеющие наибольшее клиническое значение осложненные формы ГЭРБ часто развиваются в результате действия не только соляной кислоты, но и желчи [13]. Принято считать, что частота ДГЭР коррелирует с тяжестью воспаления в слизистой оболочке пищевода: при неэрозивной ГЭРБ встречается в 50% случаев, тогда как при эрозивной ГЭРБ – в 79%, а при пищеводе Барретта – в 95% случаев [14-16]. Причастность смешанного рефлюкса к формированию эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений была подтверждена данными суммарной концентрации желчных кислот в рефлюксате. У пациентов с эрозивным эзофагитом этот показатель составил 124 ммоль/л, при пищеводе Барретта >200 ммоль/л и, для сравнения, 14 ммоль/л в группе здоровых добровольцев. Пул желчных кислот был в основном представлен холевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами [17]. Именно желчным кислотам отводится лидерство в патогенезе повреждения пищевода при ДГЭР, хотя дуоденальное содержимое представлено и другими компонентами, способными оказывать повреждающие действие на слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта, такими как лизолецитин и протеолитические ферменты, основным из которых является трипсин.

Напомним, что первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) образуются в печени в процессе метаболизма холестерина. После конъюгации с глицином и таурином (в соотношении 1:3), что повышает их растворимость, особенно при конъюгации с таурином, эти желчные кислоты попадают в составе желчи в кишечник, где около 90% без изменений реабсорбируются. Вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая) образуются под воздействием анаэробных бактерий из 10% общего количества холевой и хенодезоксихолевой кислот, которые доходят до толстого кишечника. Третичные желчные кислоты, в т.ч. УДХК, образуются в очень малом количестве. После всасывания вторичных желчных кислот также происходит их конъюгация с глицином или таурином, и они становятся компонентами желчи. В норме процентное соотношение желчных кислот в желчи человека таково: холевая – 26-39%, хенодезоксихолевая – 38-54%, дезоксихолевая – 16-33%, УДХК и литохолевая кислота – 0,1-5%.

Допускают многофакторный потенциал неблагоприятного воздействия желчных кислот на слизистую оболочку пищевода. Суммарно выраженность повреждения, вызываемого желчными кислотами, зависит от их концентрации, конъюгации и pH окружающей среды. Тауриновые конъюгаты желчных кислот растворяются даже при pH, равном 2. Это означает, что при низких значениях внутрипищеводного pH (pH 2-4) удар наносят тауриновые конъюгаты, проникая в эпителиальные клетки. Внутриклеточные концентрации желчных кислот могут в 8 раз превышать их внеклеточные концентрации. Такое избыточное накопление приводит к повышению проницаемости мембран клеток, их разрушению, повреждению межклеточных контактов и, в итоге, гибели. Наоборот, при высоких значениях pH (pH 5-8), например, на фоне ИПП-терапии, повреждающее действие оказывают неконъюгированные желчные кислоты и трипсин. Под влиянием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин (желчные кислоты и трипсин катализируют эту реакцию), что сопровождается разрушительным увеличением обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку пищевода.

Основанием для применения УДХК при ДГЭР является ее цитопротективный эффект. Известно, что УДХК

Продолжение на стр. 44.

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепровский национальный университет им. Олеся Гончара, г. Днепр

Билиарная патология в патогенезе ГЭРБ: что рационально взять за основу терапии?

Продолжение. Начало на стр. 43.

вытесняет пул гидрофобных желчных кислот, может встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивее по отношению к их детергентному воздействию. Гидрофильные субстанции желчных кислот в меньшей степени раздражают слизистую оболочку желудка и пищевода, устраняется апоптоз эпителиоцитов, снижается активность повреждающих процессов, что ведет к ослаблению клинической симптоматики и эндоскопических признаков ГЭРБ.

Однако ранее многолетними исследованиями УДХК было доказано благоприятное действие при заболеваниях печени и билиарной системы. Признание ДГЭР составляющей патогенеза и позитивный терапевтический эффект УДХК закономерно порождают вопрос о возможном участии гепатобилиарных заболеваний в формировании ГЭРБ. Не умаляя роли печени, хотелось бы сделать особый акцент при ГЭРБ на состоянии желчного пузыря и желчевыводящих путей. К этому предрасполагают тесная анатомо-морфологическая взаимосвязь верхних отделов пищеварительного тракта; пересечение нейрогуморальной регуляции; сходные факторы риска, способствующие появлению и прогрессированию заболеваний, например, абдоминальное ожирение; и, наконец, вовлечение в патологический процесс измененной моторики гастродуоденальной зоны и желчи в составе рефлюксата.

Эта проблема важна и в терапевтическом, и в хирургическом аспектах. С одной стороны, с появлением новых генераций медикаментозных препаратов предпринимаются попытки оптимизировать консервативное направление в лечении ГЭРБ. С хирургической точки зрения важно определиться в целесообразности одновременного проведения холецистэктомии в случае желчнокаменной болезни (ЖКБ) и фундопликации для устранения ГЭРБ. Здесь рассматривают два возможных варианта: когда показана фундопликация, следует ли проводить холецистэктомию при наличии бессимптомной ЖКБ? И наоборот: когда по показаниям должна выполняться холецистэктомия, следует ли дополнять хирургическое вмешательство фундопликацией? Насколько такие сочетанные вмешательства безопасны и целесообразны для пациентов?

Билиарная патология и ГЭРБ являются распространенными заболеваниями во всем мире. Заболевания желчного пузыря, в частности, функциональной природы, часто бывает трудно диагностировать. Однако есть зафиксированные по ультразвуковым или постоперационным данным показатели холелитиаза. Возьмем для однородности сопоставления статистику одной страны, например, Испании: ЖКБ подтверждена у 10% населения [18], 30% населения страдают от симптомов рефлюкса, 10% из которых проявляются еженедельно [19]. Вероятность того, что пациент с одним заболеванием будет иметь другое, высока. И если такая зависимость существует, мы должны активно искать или, по крайней мере, рассмотреть возможности совместного решения этих проблем.

В этой связи в ряде исследований последних десятилетий описана ассоциация между холецистэктомией и ГЭРБ [20]. Полагают, что после холецистэктомии возникают качественные изменения в составе желчи, а также теряется резервуарная функция желчного пузыря и порционное поступление желчи в ДПК, в результате чего желчь с измененными свойствами постоянно поступает в ДПК и желудок [21]. Это приводит к изменениям уровней желудочно-кишечных гормонов, разбалансировка которых, в свою очередь, вызывает двигательные нарушения в виде дуоденогастрального рефлюкса и более частых транзиторных релаксаций НПС, лежащих в основе ГЭРБ [22]. Дуоденогастральный рефлюкс после холецистэктомии часто определяют в виде «желудочного щелочного сдвига». С этим связано увеличение на его фоне плотности G-клеток и уровня гастрина, вырабатываемого ими. Это попытка стимуляции гастрином секреции соляной кислоты в пользу компенсаторного снижения pH желудка [23], необходимого для обеспечения координации моторики. Часто эти усилия организма вернуться к физиологическому равновесию нещадно подавляются назначением ИПП.

Еще один аспект – возможная ассоциация холецистэктомии с аденокарциномой пищевода. В двух исследованиях [24, 25] по контролю за состоянием слизистой оболочки пищевода после холецистэктомии, охвативших 321 наблюдение, и одном когортном исследовании на основе 91 случая [26], сделан вывод, что холецистэктомия изменяет состав желудочного сока, но не увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. Напротив, в двух когортных исследованиях [27, 28], основанных на 179 случаях, была установлена умеренная связь между холецистэктомией и последующей аденокарциномой пищевода, однако абсолютный риск оказался небольшим. И, наконец, результаты метаанализа [29] показали, что у пациентов с холецистэктомией более 10 лет назад имеет место повышенный риск развития аденокарциномы пищевода (SRR 1,26; 95% ДИ 1,06-1,49).

Эти факты не вызывают удивления, так как опубликованы работы, в которых установлено прогрессивное даже в отсутствии холелитиаза ухудшение моторики желчного пузыря при аденокарциноме пищевода по сравнению с пациентами, имеющими пищевод Барретта с длиной участка метаплазии более 3 см [30]. Есть мнение, что дисфункция желчного пузыря провоцирует дуоденогастральный рефлюкс, который переходит в ДГЭР; рефлюксат, содержащий желчь, воздействует на нижний пищевод, что, вероятно, является пусковым фактором в процессе изменений тканей в слизистой оболочке по пути «метаплазия – дисплазия – неоплазия».

Нужно отметить, что симптомы ГЭРБ сходны при различных составах рефлюксата. Хотя ряд авторов отмечают, что в отличие от «классического» кислого рефлюкса, проявляющегося изжогой и регургитацией, при ДГЭР эта симптоматика выражена слабее, но чаще выявляются симптомы диспепсии. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль или чувство тяжести в правом подреберье, усиливающиеся после еды, иногда достигающие значительной интенсивности; тошноту, рвоту желчью. Клиническую картину часто дополняет горечь во рту, не проходящая, а иногда появляющаяся или усиливающаяся на фоне приема ИПП [5]. Как видим, клинические особенности при ДГЭР соответствуют заболеваниям билиарной системы и признакам, как правило, сопровождающего их синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Исходя из этого, понятно, что благоприятный эффект УДХК при ГЭРБ связан не только со снижением агрессивности рефлюксата и локальным улучшением за счет этого состояния нижних отделов пищевода. Благоприятный эффект УДХК при ГЭРБ является, прежде всего, следствием коррекции билиарной дисфункции, которая в той ли иной степени имеет место практически при всех заболеваниях печени и желчного пузыря. Поэтому, на наш взгляд, короткие, около 2 недель, курсы УДХК являются несостоятельными рекомендациями при ГЭРБ. Терапевтические эффекты зависят от степени обогащения желчи УДХК, что соотносится с ежедневной дозой и сроком терапии и может быть реализовано только в течение периода не менее 3 мес.

Чтобы понять, каким же образом билиарная патология влияет на формирование ГЭРБ, необходимо вспомнить физиологические основы моторики верхних отделов пищеварительной системы. Пищеводно-желудочный переход часто сравнивают с клапаном, обеспечивающим однонаправленное продвижение пищевого комка. Эту функцию в четкой координации друг с другом выполняют дистальная часть пищевода, НПС и правая ножка диафрагмы. После проглатывания комок пищи опускается вниз и оказывает давление на предсфинктерную зону. Если это давление достигает порогового уровня, НПС раскрывается, пропуская содержимое пищевода в желудок. При недостаточном объеме пищи для создания порогового давления проталкивание пищевого комка обеспечивается перистальтической волной пищевода. В таких случаях перистальтическая волна во время сокращения выше НПС создает пороговое давление, при котором рефлекторно раскрывается НПС и снижается тонус правой ножки диафрагмы. Так как это давление выше давления в желудке, содержимое поступает в желудок. Увеличение давления в желудке вызывает пропорциональное усиление тонуса НПС и сокращение правой ножки диафрагмы. Таким образом, во время растяжения пищевода выше НПС его тонус снижается. При повышении давления в желудке тонус НПС повышается. Первый из этих рефлексов способствует беспрепятственному прохождению пищевого болюса через зону высокого давления. Второй рефлекс поддерживает постоянный градиент давления для предотвращения заброса содержимого желудка в пищевод [31, 32].

Сходные процессы происходят при обеспечении порционного поступления пищевого комка из желудка в ДПК. Естественная перистальтическая волна смыкается в антральном отделе желудка в результате функционирования так называемого антрального сфинктера. Между антральным и пилорическим сфинктерами на какой-то момент образуется округлая замкнутая полость – антральная камера. Продолжая сокращаться, она создает в антральной полости пороговое давление, необходимое для раскрытия пилорического сфинктера. Во время раскрытия пилорического сфинктера антральная систола выдавливает порцию содержимого в ДПК. Благодаря функции антрального сфинктера высокое давление при эвакуации из желудка создается только в пределах антральной камеры, предохраняя таким образом НПС от высокого давления. Такая согласованность регулируется желудочно-кишечным гормоном холецистокинином (ХЦК). ХЦК вырабатывается в ДПК в ответ на пищевую стимуляцию, вызывая расслабление сфинктера Одди, сокращение желчного пузыря и расслабление НПС. Порция желчи, поступающая в ДПК, отключает секрецию ХЦК по механизму отрицательной обратной связи. При беспорядочном поступлении желчи в ДПК, например, после холецистэктомии или при нарушениях билиарной моторики, эта последовательность нарушается, при этом утрачивается не только согласованность работы антрального и пилорического сфинктеров, но и наблюдается постоянное расслабление пилорического сфинктера, в результате чего возникает регулярный заброс желчи в желудок. Повышение мышечного тонуса стенок и периодические перистальтические сокращения создают внутри желудка повышенное давление. С одной стороны, это необходимо для ограничения дуоденогастрального рефлюкса, с другой, для обеспечения эвакуации содержимого желудка в ДПК. Однако в этом случае антральная камера не формируется, давление создается не пределах антрума, а в равной степени распространяется по всей полости желудка. На НПС приходится чрезмерная нагрузка давлением со стороны желудка, так как он является основным препятствием гастроэзофагеальному рефлюксу. Такая длительная непрерывная нагрузка приводит к истощению функциональных возможностей НПС, который теряет способность постоянно поддерживать тонус [33]. Кроме того, когда желчь постоянно поступает в ДПК, нарушается механизм выключения секреции ХЦК. После приема пищи в крови остается повышенным уровень ХЦК, который, как было указано выше, дополнительно вызывает расслабление НПС. Это проявляется в увеличении количества эпизодов так называемых преходящих, или транзиторных, расслаблений (ТР) НПС, не связанных с глотанием. В норме такие ТР НПС происходят в результате растяжения фундального отдела желудка воздухом, попавшим во время еды, или, например, образовавшимся при употреблении газированных напитков углекислого газа. Это считают физиологическим механизмом освобождения желудка от газов при отрыжке [34]. В отличии от здоровых людей, у которых при ТР НПС из желудка в пищевод поступает только газ, ТР НПС при ГЭРБ являются причиной желудочно-пищеводного рефлюкса и рассматриваются как состояние декомпенсации антирефлюксного барьера. Увеличение частоты ТР НПС в этом случае отражает дефицит функциональных возможностей НПС. Таким образом, одним из наиболее значимых механизмов, который приводит к несостоятельности НПС, сегодня считают нарушение антропилорической моторной координации с формированием дуоденогастрального рефлюкса.

Патофизиологические механизмы могут провоцироваться и усиливаться, например, при задержке эвакуации содержимого желудка в ДПК (гастропарез, дуоденостаз) или продолжительных эпизодах повышения внутрибрюшного давления (наиболее частыми причинами в этом случае являются метеоризм и запоры). Значительно более интенсивно эти процессы протекают на фоне инфицирования *Helicobacter (H.) pylori*. Согласно положениям Киотского глобального консенсуса, *H. pylori*-ассоциированный гастрит рассматривается как инфекционное заболевание, требующее лечения, даже если у пациента нет симптомов и вне зависимости от осложнений, например, наличия язвенной болезни или рака желудка (уровень рекомендации: сильный; уровень доказанности: высокий; уровень согласованности: 100%) [35]. При позитивном *H. pylori*-статусе даже на этапе диспепсии начинать лечение пациентов следует с антихеликобактерной терапии. Эрадикацию бактерии проводят по современным схемам, рекомендованным консенсусом Маастрихт V /Флоренция [36]. Антихеликобактерная терапия является короткой по продолжительности, с приемлемым соотношением цены и высокой вероятности предупреждения нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы. Разрешение хронического активного воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК также имеет принципиальное значение при ГЭРБ для стабилизации физиологических защитных механизмов противодействия контактным раздражителям и моторной координации гастродуоденальной зоны.

Кроме того, внимания заслуживает СИБР, один из наиболее частых и значимых нарушений микробиоты. Под СИБР понимают избыточный рост в проксимальном отделе тонкой кишки популяции бактерий, нормальных для данного биотопа, бактерий толстой кишки и условно-патогенных микроорганизмов. СИБР диагностируется при многих патологиях ЖКТ. Немаловажным фактором является признание развития СИБР на фоне приема ИПП, что обусловлено их влиянием на выработку соляной кислоты и нивелированием ее в качестве рост-лимитирующего фактора бактерий. Это позволяет говорить о СИБР не только как сопровождающем элементе

основного заболевания, но и как состоянии, ассоциированном с терапией ИПП. И здесь мы видим еще одну «медвежью услугу» ИПП в лечении ГЭРБ, поскольку при СИБР повышается давление в ДПК, что ведет к усилению выраженности дуоденогастрального рефлюкса, замыкая порочный патологический круг. СИБР при ГЭРБ имеет особое значение, поскольку без его устранения невозможно обеспечить ремиссию заболевания. Ведущая роль в терапии СИБР отводится антибиотикам, которые позволяют восстановить естественную микробиоту ДПК. Хорошим дополнением антибиотикам являются прокинетические средства за счет очистительного эффекта моторики, которые будут рассмотрены ниже. Назначение пробиотиков и пребиотиков при СИБР является спорным, поскольку любое дополнительное увеличение бактериальной нагрузки в тонкой кишке нежелательно.

В терапевтическом плане привлекает возможность влияния на двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. За последние годы опубликованы работы, в которых было показано, что некоторые средства снижают частоту ТР НПС, в частности антагонисты холецистокинина А, антихолинергические агенты, антагонисты рецепторов серотонина типа 3, ингибиторы NOS, морфин, соматостатин и агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа В [3]. К сожалению, большинство из этих средств неприменимы в клинической практике вследствие серьезных побочных эффектов или недостаточной эффективности при пероральном приеме.

Многочисленность экспериментальных направлений показывает сложность регуляции моторики ЖКТ, которая имеет несколько уровней. На активность гладкой мускулатуры и желез слизистой оболочки пищеварительной системы посредством вегетативной нервной системы влияют состояние центральной нервной системы (ЦНС) и общий психоэмоциональный фон человека. Гуморальная регуляция на системном уровне поддерживается выработкой разнообразных желудочно-кишечных гормонов, взаимодействующих с автономной нервной системой ЖКТ. Локальная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию в гладкой мускулатуре скоплений специализированных клеток, так называемых мигрирующих водителей ритма. В гладких миоцитах кишечника содержатся различные рецепторы: холинергические, дофаминовые, опиатные, 5НТ4-рецепторы и др. Помимо этого, регуляцию моторики осуществляют несколько медиаторов (простагландины, кинины, оксид азота, гистамин и др.). Такой совокупностью влияний достигается согласованность работы различных отделов ЖКТ, что превращает его в единый «пищеварительный конвейер». Поражение одного отдела ЖКТ вследствие разрушений этих взаимосвязей приводит к вовлечению в процесс и других. Необходимо особо подчеркнуть, что дискинезии любого отдела пищеварительной системы неизбежно вызывают изменения процессов секреции, переваривания, всасывания, и, что мы часто упускаем из вида, замедляют очистительный эффект поверхности слизистой оболочки. Таким образом, кроме патофизиологических механизмов, рассмотренных выше, дискинезии при ГЭРБ – это ухудшение пищеводного клиренса, под которым понимают скорость убывания химического раздражителя из полости пищевода. После еды в обычных условиях пищевод может подвергаться воздействию небольшого количества содержимого желудка. Вместе с тем pH пищевода быстро восстанавливается до исходного уровня, близкого к нейтральному (в норме pH 5,5-7,0). Патологически высокая частота заброса содержимого желудка в пищевод сопровождается замедлением восстановления pH дистальной части пищевода. Уменьшение клиренса пищевода со временем приводит к изменению структуры слизистой оболочки его дистальных отделов с замещением многослойного плоского эпителия метапластическим цилиндрическим эпителием (пищевод Барретта). Исходя из этого, прокинетические средства необходимы в лечении ГЭРБ и являются важным его компонентом.

Современный фармацевтический рынок Украины предлагает прокинетики, представленные несколькими международными непатентованными наименованиями – метоклопрамид, домперидон, тегасерод, мозаприд, итоприда гидрохлорид. Однако обеспечить эффективную и безопасную длительную терапию при ГЭРБ возможно только при использовании итоприда гидрохлорида.

Так, наиболее показательный препарат из группы прокинетиков цизаприд снят с производства из-за аритмогенного побочного действия. Кроме цизаприда, из-за кардиотоксических эффектов в США и многих странах Западной Европы запрещены для клинического использования тегасерод и мозаприд. В некоторых странах, включая Украину, эти препараты зарегистрированы и имеются в аптечной сети.

Применение «старой лошадки» метоклопрамида ограничено субоптимальным профилем безопасности. Препарат имеет до 30% случаев выраженных побочных эффектов «центрального» характера. Среди них наиболее типичны экстрапирамидные расстройства, возникновение судорог, мышечного гипертонуса; появление немотивированного ощущения внутреннего беспокойства, чувства одурманивания; головная боль, головокружения, сонливость, депрессии; наблюдается ряд гормональных сдвигов (гиперпролактинемия с галактореей, гинекомастия, нарушения менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет продолжительность интервала *QT*, но на его фоне возможны нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атриовентрикулярная блокада) и непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипо-/гипертензия). Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (EMEA), метоклопрамид следует назначать только короткими курсами (не более 5 дней).

Домперидон лишен большей части побочных эффектов, свойственных метоклопрамиду. Однако имеет свойство удлинять интервал *QT*. Недавно был опубликован обзор EMEA с предупреждением о повышенном риске неблагоприятных кардиальных событий с потенциально опасными для жизни последствиями у людей, принимающих домперидон [37]. Кроме того, этот препарат нецелесообразно использовать при ГЭРБ: он практически не действует на зону НПС. Поэтому домперидон не следует назначать для лечения изжоги, вздутия живота или облегчения дискомфорта в желудке. Его применение допустимо для лечения тошноты и рвоты – в этом случае преимущества препарата при краткосрочном применении в минимальной дозе перевешивают риски.

Итоприда гидрохлорид имеет двойной профиль прокинетического механизма действия, поскольку является антагонистом дофаминовых D2-рецепторов и ингибитором ацетилхолинестеразы. Препарат активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации за счет ингибирования ацетилхолинестеразы. Активное вещество имеет важные для лечения ГЭРБ прокинетические особенности снижать частоту возникновения ТР НПС, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает выраженное противорвотное действие.

Итоприда гидрохлорид отличается хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов; обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер; не отмечено влияния на продолжительность интервала *QT*. Кроме того, в сравнении с домперидоном не повышает уровень пролактина в крови и не провоцирует развития гинекомастии при использовании в обычных терапевтических дозах. Итоприда гидрохлорид метаболизируется флавинзависимой монооксигеназой, что позволяет избежать взаимодействий с лекарственными средствами, метаболизм которых связан с ферментной системой цитохрома Р450.

Возможность влиять на ключевые точки развития дискинезий, создание очистительного эффекта слизистых оболочек пищеварительной системы за счет моторной функции, быстрая реализация действия и стойкий клинический результат, неограниченное время применения, высокий профиль безопасности делают итоприда гидрохлорид перспективным препаратом для лечения ГЭРБ. При условии сочетания ГЭРБ и билиарной патологии итоприда гидрохлорид имеет дополнительный плюс, так как способен корректировать билиарную дисфункцию.

Таким образом, широкая распространенность ГЭРБ в популяции и не удовлетворяющая пациентов и врачей эффективность ее терапии требуют пересмотра алгоритмов лечения заболевания. Расширение наших знаний о взаимосвязи билиарной патологии и ГЭРБ, возможно, позволит изменить подход к решению ряда вопросов. Хорошо известно, что только устранение первопричины заболевания обеспечивает эффективность терапии. Попытки с помощью ИПП создать кислотосупрессию с целью снижения агрессивности рефлюксата, попадающего в пищевод, приводят не только к клиническим неудачам, но и могут усугублять течение ГЭРБ. На фоне ДГЭР ИПП усиливают агрессивность желчных кислот рефлюксата, способствуя таким образом, формированию пищевода Барретта; блокадой секреции соляной кислоты, вызванной ИПП, «гасятся» физиологические механизмы восстановления естественных процессов на уровне верхних отделов ЖКТ, провоцируется развитие СИБР, который, в свою очередь, усиливает координационную дисморику.

Сегодня в общественном сознании закрепилась мысль, что ИПП являются спасением при ГЭРБ. Но ИПП-центрическая модель ничего не объясняет и не обеспечивает эффективность лечения ГЭРБ. В XVII веке геоцентризм был замещен гелиоцентрической системой мира, в которой центральным небесным телом стало Солнце. Со временем и это убеждение оказалось неверным. До Эдвина Хаббла Вселенную представляли целиком и полностью состоящей только из единственной галактики – Млечного Пути. Но сейчас мы уже знаем, что и это не так.

И может быть, приверженность ИПП-центрической модели не дает нам увидеть то, что действительно позволит избавить пациентов от симптомов заболевания. Здесь есть над чем задуматься. Следует присмотреться повнимательнее к возможности коррекции моторно-двигательных нарушений за счет устранения билиарной патологии. Возможно, изменение представлений о патофизиологических механизмах ГЭРБ приведет к более весомым результатам наших усилий в ее терапии. С фармакологической точки зрения для этого у нас есть уникальные препараты – УДХК и итоприда гидрохлорид.

Давайте попробуем!

Литература

1. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report // Gut. – 1999. – № 44. – P. 1-16.
2. Kandulski A., Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease – from reflux episodes to mucosal inflammation // Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 15-22.
3. Boeckxstaens G.E.E. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment Pharmacol. Ter. – 2007. – Vol. 26. – № 2. – P. 149-160.
4. Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // The American Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 104. – P. 252-258.
5. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 1-5.
6. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease // Digestion. – 1992. – 51 (suppl. 1). – P. 59-67.
7. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease // World J. Gastroenterol. – 2013. – 19 (39). – P. 6529-6535.
8. Richter J. The refractory GERD patient // World Gastroenterol. News. – 2007. – Vol. 12. – P. 11-13.
9. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – 108. – P. 308-328.
10. Frieling T. Antireflux therapy – more than acid reduction // Internist (Berl). – 2004. – 45. – P. 1364-1369.
11. Tytgat G.N.J. What is the rate of occece of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? In: Barrett s esophagus. John Libey Eurotext. – Paris, 2003. – P. 73-77.
12. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2011. – № 2. – С. 1-10.
13. Kahrilas P. Disagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P.15-23.
14. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett' esophagus // Surgery. – 1995. – Vol. 117. – P. 699-704.
15. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 825-831.
16. Masclee A., de Best C., de Graaf R. et al. Ambulatory 24 hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease – determination of criteria and relation to endoscopy // Scand. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 25. – P. 225-230.
17. Nehra D. Composition of the refluxate // Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext. – Paris. – 2003. – № 1. – P. 18-22.
18. Martínez de Pancorbo C., Carballo F., Horcajo P. et al. Prevalence and associated factorsfor gallstone disease: results of a population survey in Spain // J. Clin. Epidemiol. – 1997. – 50. – P. 1347-1355.
19. Díaz-Rubio M., Moreno-Elola-Olaso C., Rey E. et al. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – 19. – P. 95-106.
20. Lin O.S., Kozarek R.A., Arai A. et al. The Association between Cholecystectomy and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Prospective Controlled Study // Ann. Surg. – 2010. – Jan; 251(1). – P. 40-45. [doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b9eca4]
21. Van der Linden J., Kempi V., Van der Linden W. Bile flow before and after cholecystectomy: a study with 99mTc-HIDA // Acta Chir Scand. – 1985. – 151(5). – P. 461-464.
22. Walsh T.N., Russell R.C. Cholecystectomy and gallbladder conservation // Br. J. Surg. – 1992. – 79(1). – P. 4-5.
23. Robbins P.L., Broadie T.A., Sosin H., Delaney J.P. Reflux gastritis: the consequences of intestinal juice in the stomach // Am. J. Surg. – 1976. – 131(1). – P. 23-29.
24. Freedman J., Lagergren J., Bergström R. et al. Cholecystectomy, peptic ulcer disease and the risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia // Br. J. Surg. – 2000. – 87. – P. 1087-1093.
25. Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A. et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of digestive system cancers // Am. J. Epidemiol. – 2014. – 179. – P. 731-739.
26. Goldacre M.J., Abisgold J.D., Seagroatt V., Yeates D. Cancer after cholecystectomy: record-linkage cohort study // Br. J. Cancer. – 2005. – 92. – P. 1307-1309.
27. Freedman J., Ye W., Näslund E., Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus // Gastroenterology. – 2001. – 121. – P. 548-553.
28. Lagergren J., Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma // Br. J. Surg. – 2011. – 98. – P. 1133-1137.
29. Ge Z., Zhao C., Wang Y., Qian J. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer // Saudi Med. J. – 201. – 3. – P. 1073-1079.
30. Ayman O.N., Syeda N.S.G., Atie M. et al. Does Impaired Gallbladder Function Contribute to the Development of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma? // J. Gastrointest. Surg. – 2011. – 15. – P. 908-914. [DOI 10.1007/s11605-011-1520-z]
31. Cohen S. Esophageal motility disorders and their response to calcium channel antagonists. Te sphinx revisited // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 93. – № 1. – P. 201-203.
32. Shafk A., Shafk I., El-Sibai O., Mostafa R. Effect of lower esophageal sphincter distension and acidification on esophageal pressure and electromyographic activity: the identification of the «sphinctero-esophageal excitatory reflex» // Ann. Torac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – № 4. – P. 1126-1131.
33. Левин М.Д., Троян В.В. Патологическая физиология желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – Медицина: Беларусь. – 2008. – № 4. – С. 43-47.
34. Kahrilas P.J. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease // N. Engl. J. Med. – 2008. – 359. – P. 1700-1707.
35. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. – 2015. – Sep; 64(9). – P. 1353-1367. [doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
36. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – Jan; 66(1). – P. 6-30. [doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
37. http://www.ema.europa.eu/ema/index. jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Препараты компании КРКА пользуются доверием врачей более чем в 70 странах мира[1]

ЦЕНА СНИЖЕНА*

НОЛЬПАЗА®

Нольпаза® – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке[2].

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС A02BC02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация H. pylori в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. *Редко и очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия, депрессия, дезориентации, галлюцинации: спутанность сознания (особенно у склонных к этому пациентов, а также ухудшение этих симптомов в случае их присутствия), сухость во рту, повышение уровня билирубина, гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелл, полиморфная эритема, фоточувствительность, артралгия, миалгия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, астения, утомление и дискомфорт. **Фармакологические свойства.** Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое воздействие на протонную помпу париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где он блокирует фермент H+/K+-АТФазу, а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. **Отпуск препарата из аптеки.** По рецепту.

Регистрационные свидетельства:
Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018,
40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;
Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 19.10.2012 до 19.10.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.
2. Инструкция по применению препарата.

Unigift, 01/2013, Ukraine, 2013-0018355

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

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

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

KRKA

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

І.Г. Палій, д. мед. н., професор, **С.В. Заїка**, д. мед. н., **Н.М. Кондратюк**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Шляхи покращення ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопразолу

І.Г. Палій

С.В. Заїка

Відкриття мікроорганізму *Helicobacter pylori* (*Hp*) і визначення його ролі в етіології багатьох захворювань не тільки органів травлення, а й інших органів та систем організму, дозволило здійснити значний науковий прорив у медицині та дало підстави говорити про можливість виліковування та профілактики низки захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки [9, 31].

Сучасні дослідження *Hp*-інфекції відбуваються у двох основних напрямах:

1) вивчення ролі мікроорганізму в етіології та патогенезі різноманітних захворювань внутрішніх органів [23, 28, 39];

2) пошук оптимальних схем антимікробної фармакотерапії, що максимально ефективно приводили б до ерадикації *Hp* [31].

Чому пошуку оптимальних схем ерадикації *Hp* приділяється настільки значна увага медичної спільноти?

Не є секретом, що останніми роками відзначено наростання кількості невдач під час проведення ерадикаційної терапії [5, 6, 15]. Більш ніж 25-річний досвід лікування гелікобактерної інфекції показав, що ерадикація стає все більш складним завданням, оскільки мікроорганізм швидко набуває стійкості до антибактеріальних препаратів. Незадовільні результати класичних ерадикаційних схем змушують проводити повторні курси лікування, у зв'язку з чим існує потреба не тільки у пошуку нових ефективних схем ерадикації *Hp* першої лінії, що оптимально працюють в умовах високої антибіотикорезистентності, а й в розробленні нових підходів до проведення антигелікобактерної терапії, що впливали б на різні ланки патогенезу гелікобактерної інфекції.

Однак для розв'язання цього завдання слід звернути увагу на низку проблем, пов'язаних з успішним проведенням ерадикації *Hp*.

- По-перше, кількість антибактеріальних фармакопрепаратів, до яких чутливий мікроорганізм (макроліди – кларитроміцин, напівсинтетичні пеніциліни – амоксицилін, тетрацикліни – тетрациклін, похідні імідазолу – метронідазол та ін., фторхінолони – левофлоксацин, нітрофурани – фуразолідон та препарати вісмуту), є обмеженою.
- По-друге, *Hp* властивий швидкий розвиток вторинної резистентності до антибактеріальних засобів, зокрема до метронідазолу, кларитроміцину та левофлоксацину [2, 16, 24, 31].
- По-третє, екологічна ніша *Hp* (поверхня слизової оболонки шлунка) не сприяє як оптимальному здійсненню ефектів антибактеріальних препаратів, так і реалізації імунної відповіді. Це пов'язано з тим, що хлористоводнева кислота частково призводить до інактивації імуноглобулінів [41] та руйнує навіть кислотостійкі антибактеріальні препарати. Зокрема, у кислому середовищі шлунка руйнується до 20% кларитроміцину, амоксициліну та метронідазолу [22, 38]. Крім того, в умовах кислого середовища шлунка ускладненим є потрапляння антибактеріальних препаратів у слиз та слизову оболонку [26].

На цей час виділяють кілька основних напрямів у розв'язанні наведених вище проблем.

- Визначення чутливості *Hp* до найбільш часто вживаних антибактеріальних препаратів.
- Розроблення й апробація нових антибактеріальних препаратів, до яких буде чутливий *Hp*.
- Подолання резистентності *Hp* шляхом збільшення кількості антибактеріальних препаратів у схемі ерадикації *Hp* або подовження тривалості застосування антигелікобактерних схем.
- Досягнення потужного кислотосупресивного ефекту при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Визначення чутливості *Hp in vitro* до найбільш часто вживаних препаратів є обмеженим для широкого застосування у повсякденній медичній практиці більшості країн. В Україні такі дослідження виконувалися у великих клінічних центрах Харкова, Львова та Києва [1, 2, 9].

Однак на цей час вказаний метод, як правило, використовується у вигляді скринінгових програм із метою визначення змін чутливості *Hp* до антибактеріальних препаратів і подальшого розроблення нових підходів до антигелікобактерної фармакотерапії [9]. Це зумовлюється як високою вартістю самого дослідження, що потребує спеціальних поживних середовищ для вирощування культури *Hp*, так і потребою в спеціальному лабораторному обладнанні із створенням мікроаерофільних умов для культивації мікроорганізму [1, 2, 8, 10].

Синтез будь-яких нових антибактеріальних препаратів, зокрема антигелікобактерних, є тривалим і вартісним. Виходячи з цього, слід відзначити, що найближчим часом оптимізація схем ерадикації *Hp* базуватиметься на розробленні нових комбінацій уже відомих антибактеріальних препаратів з антигелікобактерною активністю [31].

Останнім часом у схемах антигелікобактерної фармакотерапії почали використовувати рифабутин та левофлоксацин [31].

Левофлоксацин (присутній на фармацевтичному ринку України як торгова марка Леваксела) є антибіотиком з групи фторхінолонів, широкий спектр дії якого забезпечується взаємодією з внутрішньоклітинними і мембранними структурами різних мікроорганізмів (як аеробних, так і анаеробних). Левофлоксацин має високу біодоступність, легко всмоктується з шлунково-кишкового тракту та проникає в різні тканини, виводиться переважно нирками, його застосування характеризується мінімальними побічними ефектами й обмеженнями (дитячий вік, вагітність).

Обмежене застосування левофлоксацину з науковою метою при ерадикації *Hp* було і раніше, але зараз препарат включено в найавторитетніші міжнародні рекомендації, зокрема й схеми Маастрихтського консенсусу. Терапія на основі левофлоксацину сприяє успішній ерадикації *Hp* у 81-87% випадків.

Зокрема у дослідженні, проведеному E.G. Giannini та співавт. (2006), у якому застосовували схему на основі левофлоксацину, рівень ерадикації при 7-денному режимі терапії 2-ї лінії становив 84%. За даними J.P. Gisbert і співавт., у 64 пацієнтів з виразковою хворобою та функціональною диспепсією первинне призначення левофлоксацину дало змогу досягти ерадикації *Hp* у 88,5 і 84,4% випадків при аналізі популяції пацієнтів (PP) та популяції ITT-аналізу відповідно. В інших подібних дослідженнях, проведених у різних країнах, були отримані порівнянні результати.

Таким чином, Леваксела може бути досить ефективним засобом не тільки в схемах так званої терапії порятунку, а й як препарат 1-ї лінії в комбінації з одним з інгібіторів протонної помпи й амоксициліном. Єдиним обмеженням залишається небажаність призначення левофлоксацину в дитячому та підлітковому віці (до 18 років). При коротких курсах лікування Леваксела є відносно безпечним і зручним у застосуванні препаратом.

Однак у разі подальшого підвищення резистентності *Hp* до левофлоксацину можна очікувати зниження ефективності такої схеми.

Що ж стосується рифабутину, то, ураховуючи епідемічну ситуацію, що склалася в Україні з туберкульозом, його використання рекомендується тільки у випадках призначення «терапії порятунку».

Слід зазначити, що дослідження, проведені безпосередньо в Україні, продемонстрували поширеність резистентності до кларитроміцину, хоча водночас за рівнем антигелікобактерної активності він перевищує інші препарати групи макролідів. Це робить його єдиним лікарським засобом з цієї групи, рекомендованим для лікування гелікобактерної інфекції.

Бактеріостатичний ефект кларитроміцину (Фроміліду) пов'язаний з блокадою синтезу білка за рахунок зворотного зв'язування з 23S-субодиницею рибосоми, що призводить до утворення неповноцінних білкових молекул і загибелі клітини. Однак у разі досягнення у вогнищі інфекції концентрації, яка в 2-4 рази перевищує мінімальну інгібуючу, він може чинити і бактерицидну дію, що, можливо, обумовлює його дозозалежний ефект при антигелікобактерній терапії. Крім цього, кларитроміцин володіє і певною протизапальною активністю, яка пояснюється його здатністю пригнічувати продукцію прозапальних і стимулювати синтез протизапальних цитокінів.

Після перорального прийому кларитроміцин швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. За даними B. Sullivan та співавт. (2002), кларитроміцин забезпечує майже на 30% вищу частоту ерадикації *Hp* порівняно з азитроміцином. 90% *Hp* пригнічується вже при застосуванні кларитроміцину (Фроміліду) у мінімальній концентрації, а його біодоступність із підвищенням дози зростає.

Фромілід має ліпофільні властивості і добре проникає в шлунковий сік. Біотрансформується в печінці за допомогою цитохрому P450. Препарат стійкий до впливу соляної кислоти шлункового соку, але ефективний тільки проти тих мікроорганізмів, які здатні до поділу.

Нові дані про антигелікобактерну активність кларитроміцину були отримані після відкриття феномену бактеріальних біоплівок. Біоплівка є динамічною сукупністю мікроорганізмів, що перебувають у синтезованому ними полімерному матриксі і тісно пов'язані з поверхнею під ним. Найважливішою функцією такої системи є захист бактеріальних клітин від реакцій імунної системи макроорганізму та дії несприятливих факторів зовнішнього середовища, зокрема антибіотиків.

Як і більшість бактерій у своєму середовищі існування, *Hp* формує біоплівки на слизовій оболонці шлунка. Саме цим феноменом можна частково пояснити високу стійкість цього мікроорганізму до багатьох антибіотиків. Кларитроміцин (Фромілід) має здатність руйнувати матрикс бактеріальних біоплівок, що значно підвищує їх проникність для інших антибактеріальних засобів.

Наш багаторічний досвід застосування Фроміліду в складі антигелікобактерної терапії свідчить не тільки про його високу клінічну ефективність і стабільну ерадикаційну активність, а й про хорошу переносимість препарату та мінімальну частоту розвитку диспепсичних розладів.

Крім того, в останні роки подолання можливої резистентності *Hp* до антигелікобактерних препаратів вже при першому зверненні хворого рекомендують розпочинати ерадикацію *Hp* з чотирикомпонентних схем на основі вісмуту субцитрату [4, 11, 19, 31].

Продовження на стор. 48.

І.Г. Палій, д. мед. н., професор, **С.В. Заїка**, д. мед. н., **Н.М. Кондратюк**,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Шляхи покращення ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопразолу

Продовження. Початок на стор. 47.

Водночас у значної кількості фахівців виникли нові запитання, пов'язані з ерадикацією *Hp*. Одним із таких питань є ефективність ерадикаційної терапії залежно від вибору ІПП [31].

Чому кислотоінгібіція є важливим компонентом у контексті ефективності ерадикаційної антигелікобактерної фармакотерапії?

Вибір ІПП може впливати на ефективність ерадикаційної терапії, що було підтверджено в проведених метааналізах.

Так, наприклад, є дані досліджень *in vitro*, які демонструють, що рабепразол має більш виражену активність проти росту і рухливості кларитроміцин-резистентних штамів *Hp*, ніж інші ІПП [42]. За даними тих самих авторів, прийом рабепразолу в зниженому дозуванні (10 мг 2 рази добу) дозволяє досягти результатів ерадикації від 75 до 89%.

Метааналіз ефективності різних ІПП (омепразолу, лансопразолу, рабепразолу й езомепразолу) у потрійній терапії *Hp* був проведений у 2005 році в Барселоні, Іспанія [44]. Результати виявилися такими: ефективність ерадикації *Hp* при застосуванні омепразолу і лансопразолу – 74,7% і 76%, омепразолу і рабепразолу – 77,9% і 81,2%, омепразолу і езомепразолу – 87,7% і 89%, лансопразолу і рабепразолу – 81% і 85,7%. Тобто ефективність ерадикації *Hp* залежно від обраного ІПП виявилася різною.

Нещодавно було опубліковано результати метааналізу, у якому досліджувалася ефективність рабепразолу і езомепразолу порівняно з ІПП першого покоління в ерадикації *Hp* [36]. Автори дійшли висновку, що рабепразол та езомепразол виявляють більшу ефективність в ерадикаційних схемах, ніж ІПП першого покоління. Висновки про ефективність езомепразолу є неоднозначними, оскільки цей препарат застосовувався в подвійній дозі (40 мг) в порівнянні з рабепразолом в дозі 10-20 мг. Автори метааналізу стверджують, що рабепразол та езомепразол показують більшу ефективність у схемах ерадикаційної терапії, ніж ІПП першого покоління.

Для ефективної антигелікобактерної фармакотерапії необхідно, щоб внутрішньошлунковий pH був >5,0 не менше ніж 8 год на добу. При цьому концентрація антибактеріальних препаратів у шлунку збільшується на 15-20%, а їхня бактерицидна дія починає реалізовуватися безпосередньо в шлунку [9, 18, 35]. Крім того, слід враховувати, що ІПП мають діяти максимально ефективно в нічний час [37].

Експериментальним шляхом було встановлено, що чутливість *Hp* до кларитроміцину, амоксициліну та тетрацикліну залежить від рівня шлункового pH. Зокрема, мінімальна чутливість *Hp* до вищеназваних антибіотиків буде при pH середовища від 1,0 до 5,0. Водночас при збільшенні pH середовища від 5,5 до 7,0 спостерігається збільшення чутливості *Hp* до кларитроміцину, амоксициліну та тетрацикліну [25, 32].

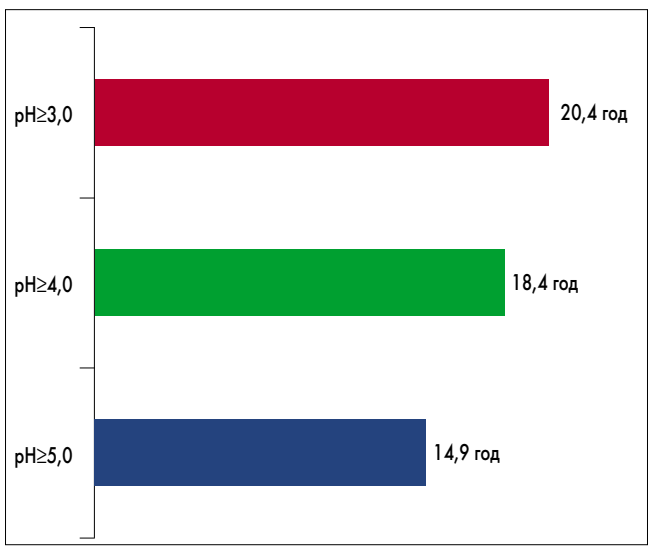

Рис. 1. Тривалість кислотоблокуючої дії пантопразолу (Нольпази) відповідно до критеріїв ефективної ацидоінгібіції під час лікування кислотозалежних захворювань органів травлення

Відомо, що за рахунок збільшення внутрішньошлункового pH зменшується руйнація антигелікобактерних препаратів, таких як метронідазол та кларитроміцин, що збільшує їх вміст у просвіті шлунка та підвищує їх концентрацію у слизовій оболонці шлунка [22, 38].

Тому підтримання високих значень внутрішньошлункового pH є необхідним чинником для проведення ефективної ерадикації *Hp* [27].

Для досягнення високих значень внутрішньошлункового pH навіть пропонується використання збільшених доз ІПП. Зокрема, у низці досліджень, де використовувались подвійні стандартні дози омепразолу разом з антибіотиками, було встановлено пряму залежність успішності ерадикації *Hp* від дози ІПП [30, 44].

Встановити безпосередню залежність успішності ерадикації *Hp* від рівня кислотоінгібіції вдалося і в дослідженні M. Sugimoto, T. Furuta та співавт. (2007). Виявлено, що у хворих, у яких вдалося досягнути елімінації *Hp*, медіана добового внутрішньошлункового pH була вірогідно більшою (6,4 [5,0-7,6]), ніж у хворих із неуспішною ерадикацією *Hp* (5,2 [2,2-6,2]). Подальші дослідження виявили взаємозв'язок між кислотосупресією та активністю ізоензиму CYP2C19 в обстежених пацієнтів [40].

Метаболізм ІПП відбувається в печінці за участю двох ізоформ цитохрому P450 – CYP2C19 і CYP3A4, які забезпечують окислення CH3 – групи піримідинового циклу, атома сірки молекули омепразолу і його аналогів до гідроксисульфонів [33, 34]. Саме тому кислотоблокуючий ефект ІПП залежатиме від активності ізоензиму CYP2C19. Генний поліморфізм CYP2C19 поділяє людську популяцію на три фенотипові підгрупи: швидкі метаболізатори, проміжні метаболізатори та повільні метаболізатори [29]. На думку низки дослідників, 2/3 представників білої раси відносяться до швидких метаболізаторів і саме тому у таких пацієнтів ефективність ерадикації *Hp* може знижуватися аж до 20% [43]. Тож застосування езомепразолу і рабепразолу як препаратів, чий кислотоблокуючий ефект не буде залежати від активності цитохрому P450, рекомендоване Маастрихтським консенсусом V для переважного використання в ерадикаційних схемах у пацієнтів в Європі і Північній Америці, де відзначена висока поширеність саме швидких метаболізаторов ІПП [31].

Однак у клінічній практиці не було б доречним нехтувати використанням пантопразолу в ерадикаційних схемах, адже цьому препарату також притаманний шлях метаболізму, що відбувається через кон'югації (сульфатування) майже без участі ізоферментів CYP2C19 та CYP3A4. За рахунок цього, по-перше, забезпечується постійна величина його біодоступності вже після першого прийому, а по-друге, пантопразол має найменший серед інших ІПП вплив на метаболізм інших лікарських засобів [17, 20].

На кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова накопичений значний досвід вивчення кислотосупресивної дії сучасних ІПП, зокрема пантопразолу [12, 13, 14].

Саме тому **метою роботи** було вивчення показників добового внутрішньошлункового pH під час проведення ерадикації *Hp* трикомпонентною схемою (пантопразол + кларитроміцин + амоксицилін) у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки з успішною ерадикацією *Hp* і проведення порівняльного аналізу результатів експрес-гастро-pH-моніторингу у пацієнтів з успішною та неуспішною ерадикацією *Hp*.

Матеріали та методи. Було обстежено і проліковано 15 хворих (9 чоловіків і 6 жінок) на кислотозалежні захворювання стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, інфікованих *Hp* (основна група).

Середній вік пацієнтів основної групи склав 38,7±3,6 року, зріст 170,7±2,2 см, маса тіла 69,9±3,3 кг. Пацієнтам цієї групи була призначена трикомпонентна антигелікобактерна фармакотерапія: пантопразол (Нольпаза) 0,04 г × 2 рази на добу + кларитроміцин 0,5 г × 2 рази на добу + амоксицилін 1,0 г × 2 рази на добу.

Експрес-гастро-pH-моніторинг і добовий гастро-pH-моніторинг проводився на 6,7±0,3 добу застосування трикомпонентної схеми ерадикації *Hp*.

Контрольний дихальний уреазний тест із 13C-міченою сечовиною (IRIS, Wagner, Німеччина), який виконувався через 4 тижні після завершення лікування, у всіх пацієнтів групи був негативним.

Крім того, ми проаналізували результати експрес-гастро-pH-моніторингу 10 хворих (5 чоловіків і 5 жінок) на кислотозалежні захворювання стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки, інфікованих *Hp*, із невдалим результатом антигелікобактерної терапії (контрольна група).

Середній вік пацієнтів контрольної групи становив 46,4±5,8 року, зріст 169,6±2,1 см, маса тіла 68,8±2,6 кг. Пацієнти цієї групи отримували такі ІПП: омепразол – 3 хворих, лансопразол – 4 пацієнти, езомепразол – 1 хворий, рабепразол та пантопразол по 1 пацієнту відповідно.

Трикомпонентна антигелікобактерна фармакотерапія у цих хворих складалась з ІПП (стандартна доза) × 2 рази на добу + кларитроміцин 0,5 г × 2 рази на добу + амоксицилін 1,0 г × 2 рази на добу.

Експрес-гастро-pH-моніторинг проводився на 6,5±0,4 добу застосування трикомпонентної схеми ерадикації *Hp*.

Контрольний дихальний уреазний тест із 13C-міченою сечовиною (IRIS, Wagner, Німеччина), який виконувався через 4 тижні після завершення лікування, у пацієнтів цієї групи виявися позитивним.

Експрес-гастро-pH-моніторинг та добовий гастро-pH-моніторинг проводився з використанням ацидогастрографа АГ-1pH-М та гастроентерологічної електродної системи. Експрес-гастро-pH-моніторинг виконувався пацієнтам згідно з методикою, розробленою професором В.М. Черноброви м [3].

Під час статистичної обробки отриманих результатів використовувалися середня арифметична і стандартна похибка середньої арифметичної, які розраховувались за відомими формулами [7].

Обробка отриманих результатів проводилась на комп'ютері з ліцензованим програмним забезпеченням Windows XP Home Edition (№ ліцензії C4CGH-PRWGG-WPBF4-PJVRM-F339W), Office 2002 Word, Excel (№ ліцензії XST36-B8T7W-9CFV-9C9Y8-MJ226; № продукту 54521-750-6140064-17681).

Результати дослідження. Під час аналізу результатів добового гастро-pH-моніторингу у хворих основної групи встановлено, що комплекс показників добового внутрішньошлункового pH при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії становив: min pH 1,8±0,29, max pH 8,1±0,19, X pH 5,4±0,33, Mo pH 5,8±0,57 та Me pH 5,4±0,41.

Результати аналізу добового гастро-pH-моніторингу (рис. 1) показали, що за добу кількість вимірювань із внутрішньошлунковим pH≥3,0 складала 85,2±5,0% від всіх вимірювань внутрішньошлункового pH протягом всього дослідження, що становило 20,4±1,2 год.

Під час дослідження кількості вимірювань із внутрішньошлунковим pH≥4,0 встановлено, що за добу їх відсоток складав 76,0±6,59% від усіх вимірювань внутрішньошлункового pH протягом всього дослідження, що становило 18,4±1,6 год.

У ході аналізу результатів добового гастро-pH-моніторингу кількість вимірювань внутрішньошлункового pH≥5,0 складала 62,4±7,91% від усіх вимірювань внутрішньошлункового pH, що становило 14,9±1,9 год.

Оцінюючи нічний період (22:00-07:00) добового гастро-pH-моніторингу у хворих з успішною ерадикацією *Hp*, ми встановили, що показники внутрішньошлункового pH під час проведення антигелікобактерної фармакотерапії становили: min pH 2,9±0,49, max pH 7,7±0,31, X pH 5,3±0,43, Mo pH 5,6±0,61 та Me pH 5,1±0,49.

Відсоток вимірювань із внутрішньошлунковим pH≥3,0 за нічний період складав 81,9±7,5% від усіх вимірювань внутрішньошлункового pH цього періоду, що становило 7,4±0,7 год.

При визначенні кількості вимірювань із внутрішньошлунковим pH≥4,0 встановлено, що за нічний період вони склали 72,9±7,79% від усіх вимірювань внутрішньошлункового pH цього періоду, що становило 6,6±0,7 год.

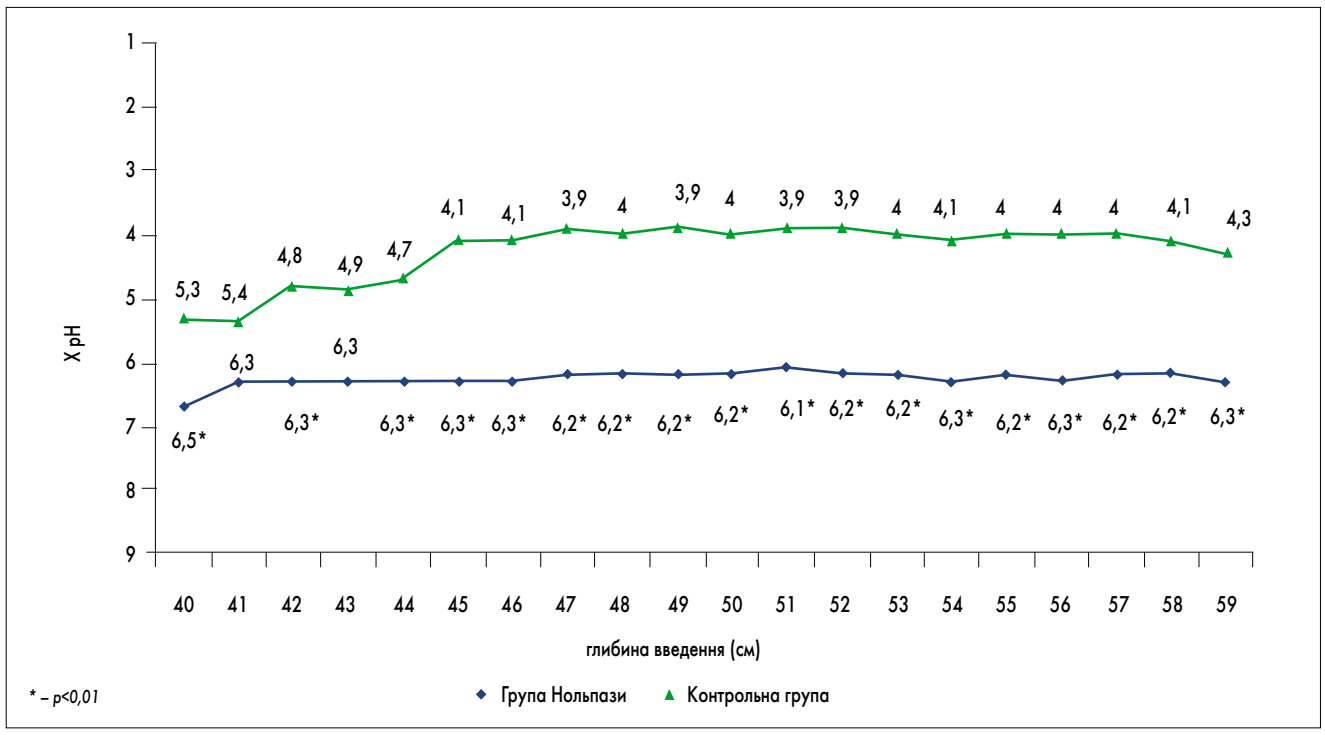

Рис. 2. Рівень блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка при введенні pH-мікрозонда в шлунок у хворих з успішною (основна група) ерадикацією *Hp* та неуспішною ерадикацією *Hp* (контрольна група)

За результатами аналізу нічного періоду добового гастро-pH-моніторингу було встановлено, що кількість вимірювань внутрішньошлункового pH≥5,0 склала 62,5±8,79% від усіх вимірювань внутрішньошлункового pH цього періоду, що становило 5,6±0,8 год.

Таким чином, пантопразол (Нольпаза) забезпечує достатній кислотоінгібуючий ефект (внутрішньошлунковий pH≥5,0 підтримувався 14,9±1,9 год) впродовж доби. Такий рівень кислотосупресії є достатнім для забезпечення успішної ерадикації *Hp*. Це дозволяє рекомендувати застосування Нольпази у схемах для проведення антигелікобактерної терапії.

Слід зазначити, що добовий гастро-pH-моніторинг є золотим стандартом вивчення ефективності тих чи інших кислотоблокуючих препаратів. Однак його широке використання обмежене низкою причин, зокрема певною незручністю для хворого, тривалістю дослідження, раціональністю використання обладнання.

Тому для практичних гастроентерологів було б важливим вивчити можливість застосування більш швидкої та простої у виконанні, але достатньо інформативної методики внутрішньошлункової pH-метрії для оцінки ефективності кислотоблокуючої дії ІПП та можливості прогнозування за її результатами успішності ерадикації *Hp*. Такою методикою є експрес-гастро-pH-моніторинг.

У ході порівняльного оцінювання результатів експрес-гастро-pH-моніторингу у хворих основної та контрольної групи ми встановили певні відмінності секреції хлористоводневої кислоти на тлі прийому ІПП в цих групах обстежуваних. Зокрема, при введенні pH-мікрозонду у шлунок (згідно з методикою експрес-гастро-pH-моніторингу) ми з'ясували, що у хворих основної групи, які отримували в лікувальній схемі пантопразол (Нольпазу), що привело в результаті до успішної ерадикації у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, ерадикація у яких виявилася неуспішною, внутрішньошлунковий pH (рис. 2) був вірогідно більшим (p<0,01) в кардіальному відділі, тілі й антральному відділі шлунка на глибині вимірювання 40, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 см (6,7±0,24; 6,3±0,26; 6,3±0,37; 6,3±0,47; 6,3±0,45; 6,2±0,44; 6,2±0,44; 6,2±0,39; 6,1±0,42; 6,1±0,42; 6,2±0,41; 6,3±0,37; 6,2±0,36; 6,2±0,38; 6,2±0,39; 6,2±0,38; 6,3±0,39; 6,3±0,29 проти 5,3±0,58; 4,8±0,59; 4,7±0,6; 4,1±0,73; 4,1±0,73; 3,9±0,73; 4,0±0,72; 3,9±0,42; 4,0±0,57; 3,9±0,37; 3,9±0,32; 4,1±0,57; 4,1±0,78; 4,0±0,8; 4,0±0,79; 4,0±0,77; 4,1±0,77; 4,3±0,79 відповідно).

Отримані результати засвідчили, що пантопразол (Нольпаза) у пацієнтів основної групи приводив до потужного блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка.

При проведенні вимірювань pH під час виведення pH-мікрозонда зі шлунка (рис. 3) встановлено, що внутрішньошлунковий pH в основній групі порівняно з контрольною групою був також вірогідно більшим (p<0,05) в тілі та кардіальному відділі шлунка на глибині вимірювання pH 54, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40 см (6,1±0,44; 6,1±0,46; 6,1±0,47; 6,0±0,48; 5,9±0,5; 6,0±0,5; 5,9±0,51; 5,9±0,5; 5,9±0,42; 6,0±0,42; 6,1±0,46; 6,1±0,47; 6,1±0,36; 6,3±0,38 проти 4,2±0,8; 4,1±0,8; 4,0±0,8; 3,9±0,8; 4,1±0,77; 4,1±0,73; 4,0±0,72; 4,0±0,72; 4,1±0,7; 4,1±0,7; 4,0±0,77; 4,1±0,7; 4,2±0,78; 4,3±0,8).

Порівняння комплексу показників експрес-гастро-pH-моніторингу у пацієнтів основної та контрольної груп (табл.) показало, що у хворих із неуспішною ерадикацією *Hp* (контрольна група) спостерігалися вірогідно

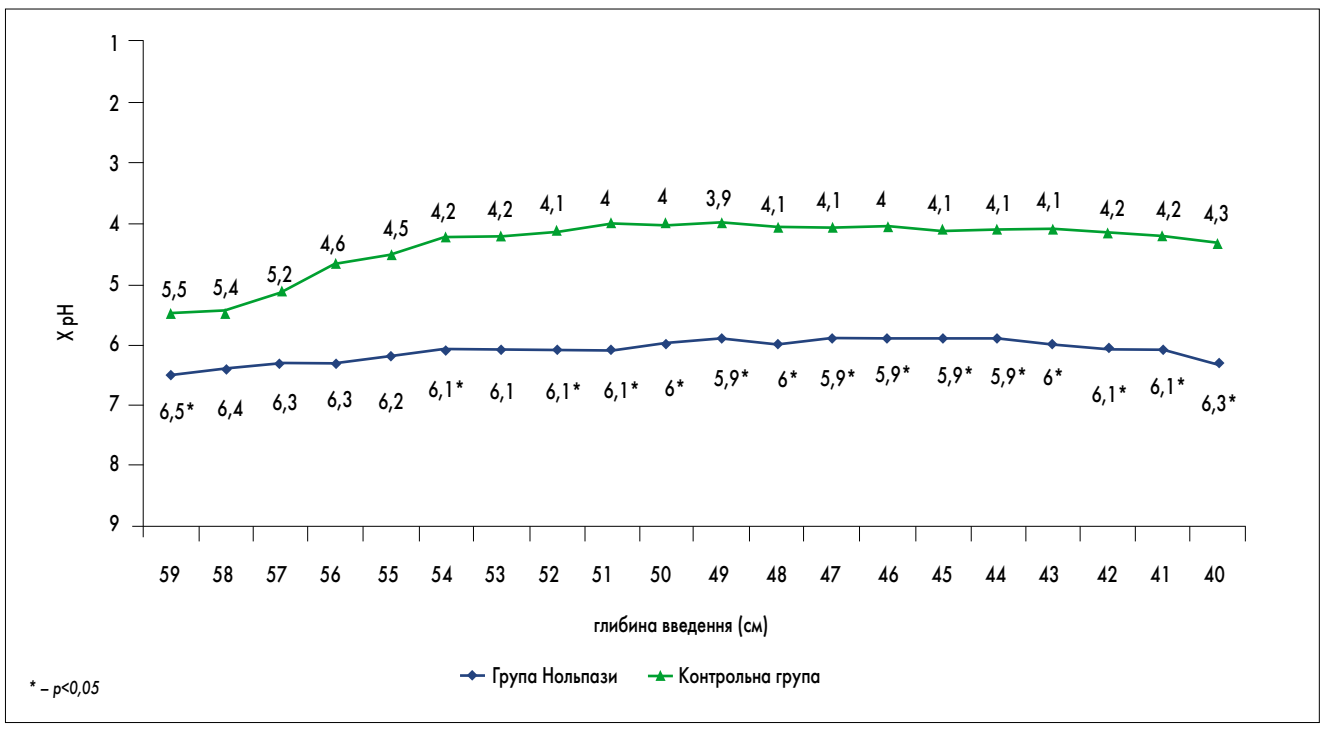

Рис. 3. Рівень блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка при виведенні pH-мікрозонда зі шлунка у хворих з успішною (основна група) ерадикацією *Hp* та неуспішною ерадикацією *Hp* (контрольна група)

Таблиця. **Комплекс показників експрес-гастро-pH-моніторингу хворих з успішною (основна група) та неуспішною (контрольна група) ерадикацією *Hp***

Групи обстежених хворих	Показники експрес-гастро-pH-моніторингу				
	min pH	max pH	X pH	Mo pH	Me pH
Основна група, n=15	5,4±0,34	6,9±0,23	5,9±0,24	6,1±0,42	5,9±0,36
Контрольна група, n=10	3,6±0,45	5,6±0,56	4,2±0,61	3,9±0,76	4,0±0,55
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

менші (p<0,01) показники внутрішньошлункового pH порівняно з пацієнтами з успішною ерадикацією *Hp* (основна група).

Таким чином, ми встановили, що за результатами експрес-гастро-pH-моніторингу у хворих з успішною ерадикацією *Hp* спостерігалося більш потужне блокування секреції хлористоводневої кислоти, ніж у хворих із невдалим лікуванням *Hp*, що забезпечувалося застосуванням в ерадикаційній схемі препарату пантопразол (Нольпаза).

Отримані нами дані підтверджують необхідність контролю ефективності кислотосупресивної фармакотерапії для прогнозування успішності антигелікобактерної терапії та можливості проведення вчасної корекції схеми лікування.

Висновки

1. Успішність проведення ерадикації *Hp* залежить від значень внутрішньошлункового pH під час проведення антигелікобактерної фармакотерапії.
2. Підтримання рівня внутрішньошлункового pH≥5,0 впродовж 14,9±1,9 год на добу є достатнім для успішної ерадикації *Hp* у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки.
3. Експрес-гастро-pH-моніторинг може бути використаний як скринінгова методика для контролю ефективності антисекреторної дії блокаторів секреції хлористоводневої кислоти та прогнозування успішності проведення антигелікобактерного лікування.
4. Пантопразол (Нольпаза) в дозі 0,04 г × 2 рази на добу забезпечує достатнє блокування секреції хлористоводневої кислоти для проведення успішної ерадикації *Hp*.

Література

1. Бабак М.О., Фадєєнко Г.Д. Порівняльна ефективність потрійних схем антигелікобактеріальної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамами Helicobacter pylori // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 1 (7). – С. 39-41.
2. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л. Динаміка резистентності штамів Helicobacter pylori до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4 (30). – С. 55-59.
3. Внутрішньопорожнинна pH-метрія шлунково-кишкового тракту / за ред. В.М. Чернобрового. – Вінниця, 1999. – 80 с.
4. Зак М.Ю. Динаміка серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту в результаті ерадикації Helicobacter pylori // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 3 (71). – С. 53-57.
5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: нациальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 255-258.
6. Кучерявый Ю.А. Как повысить эффективность лечения язвенной болезни / Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum Ukraina. – 2011. – № 12. – С. 36-42.
7. Колде Я.К. Практикум по теории вероятностей и математической статистике. – М.: Медицина, 1991. – 157 с.
8. Новицький А.О. Оптимізація мікробіологічного виявлення Helicobacter pylori: автореф. дис. ... канд. мед. наук: [спец.] 03.00.07 «Мікробіологія»; Вінниц. НМУ. – Вінниця, 2015. – 16 с.
9. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Скопиченко С.В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями. – К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008. – 425 с.
10. Передерій В.Г. Бактеріологічний метод визначення чутливості Helicobacter pylori до антибактеріальних препаратів // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3. – С. 7-10.
11. Палій І.Г., Заїка С.В. Деякі аспекти лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 4. – С. 71-75.
12. Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В. Порівняння впливу S-ізомеру пантопразолу («Ультера»), омепразолу та лансопразолу за результатами добового гастро-pH-моніторингу пацієнтів з пептичними ерозивно-виразковими захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5 (55). – С. 90-97.
13. Палій І.Г., Заїка С.В., Колісник С.П., Вавринчук В.В., Салабай І.О. Роль інноваційної форми пантопразолу в лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1 (63). – С. 88-93.
14. Палій І.Г., Вавринчук В.В., Салабай І.О., Заїка С.В. Сучасні вимоги до проведення ерадикації Helicobacter pylori у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 111-119.

Повний список літератури, що включає 44 джерела, знаходиться в редакції.

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини,
У.М. Захарчук, клінічний ординатор і здобувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом

Л.С. Бабінець

Сьогодні спостерігається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) у загальній структурі захворювань органів травлення. Незважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних та зарубіжних вчених, дотепер є нез'ясованими питання діагностики, лікування та реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Зокрема, не до кінця вивчений взаємозв'язок між екзокринною та ендокринною функцією підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ХП, поєднаний із ЦД. Відомо, що ендокринні порушення при ХП спричинені, головним чином, морфологічними особливостями розташування острівців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що забезпечує взаємодію між екзо- і ендокринними клітинами залози [1].

У зв'язку з особливостями кровопостачання ПЗ виділяють інсулоацинарну судинну систему. У ПЗ кровотік спрямований від острівців до екзокринної тканини. Таке специфічне кровопостачання ПЗ (її інсулоацинарна система) є однією з основ функціональної взаємодії між ендо- і екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [3]. Сучасне протокольне лікування (ПЛ) ХП проводять згідно із протоколами МОЗ України. Його мета – усунення, за можливості, агресивних провокуючих факторів (алкоголю та тютюну); дотримання дієти з урахуванням супутніх патологій; зменшення больового синдрому; корекція секреторної та інкреторної недостатності ПЗ; лікування супутніх захворювань; професійна та соціальна реабілітація; призначення спазмолітиків та прокінетиків; за необхідності – нейролептиків, анальгетиків, у тому числі наркотичних; адекватна замісна терапія. Пероральна ензимотерапія показана пацієнтам із наявною зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ або з іншими клінічними та лабораторними ознаками недостатності поживних речовин. Слід надавати перевагу мінімікросферам або мікросферам з ентеророзчинним покриттям, які продемонстрували вищу ефективність при лікуванні пацієнтів із екзокринною недостатністю ПЗ [5].

Стандартна базисна терапія коморбідності ХП із ЦД є недостатньо ефективною для корекції екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Тіоктова, або α-ліпоєва кислота, бере участь у багатьох фізіологічних процесах, пов'язаних з обміном речовин. Вона є коферментом у реакціях окислювального декарбоксилювання піровиноградної та кетоглутарової кислот, що відбуваються в матриксі мітохондрій. Альфа-ліпоєва кислота сприяє утворенню коензиму А, що зумовлює її гіпоглікемічну дію, забезпечує перенос ацетату й жирних кислот із цитозолю до матриксу мітохондрій для подальшого окислення. Вона також прискорює окислення жирних кислот, що сприяє корекції дисліпідних порушень та активації антиоксидантних властивостей.

На основі оздоровчого методу східної медицини – класичної акупунктури – було впроваджено метод поверхневої багатоголчастої різнометалевої аплікації (ПБРА). Високий лікувальний ефект аплікаторів зумовлений вираженими рефлекторно-механічними, гальвано-електричними та імунологічними властивостями. При контакті зі шкірою на поверхні голок аплікатора Ляпка відбувається низка фізико-хімічних змін, характерних для дії постійного струму, що сприяє поліпшенню обміну речовин, посиленню репаративних процесів, чинить знеболювальну, заспокійливу і судинорозширювальну дію [2]. Отже, застосування α-ліпоєвої кислоти та ПБРА є патогенетично обґрунтованим.

Мета дослідження – вивчити ефективність реабілітації із застосуванням препарату α-ліпоєвої кислоти та ПБРА у хворих на ХП із супутнім ЦД.

Матеріал та методи дослідження

Для виконання основного завдання обстежено 77 хворих на ХП із супутнім ЦД, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя та у гастроентерологічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2.

Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу були: «Медична карта амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медична карта стаціонарного хворого» (ф. 003/о) досліджуваних пацієнтів із ХП, а саме – дані за 2013-2017 рр. Вік пацієнтів – від 25 до 65 років. Середній вік хворих ХП із ЦД становив 52,86±0,83 років. Середня тривалість захворювання у групі хворих на ХП із ЦД – 10,96±0,39 років.

Залежно від програми лікування пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-ша група (ПЛ – 26 хворих) – отримувала ПЛ (ферменти, спазмолітики, інгібітори протонної помпи, прокінетики, метформін); 2-га група (ПЛ+АЛК – 26 хворих) – отримувала, крім ПЛ, препарат α-ліпоєвої кислоти за такою схемою: по 20 мл (600 мг), попередньо розведених у 250 мл ізотонічного розчину, вводили внутрішньовенно краплинно (тривалістю не менш ніж 30 хв) 1 р/добу протягом 10 днів із подальшим прийомом по 2 капсули (600 мг) 1 р/добу протягом 2 міс; 3-тя група (ПЛ+АЛК+ПБРА) – отримувала ПЛ із курсом препарату α-ліпоєвої кислоти за вказаною схемою, що був підсилений додатково призначеним курсом ПБРА: 14 сеансів за гальмівним методом (20-30 хв), із застосуванням аплікатора на ділянки нижнього грудного і поперекового відділів хребта, які проводили у такому порядку: 1-й курс – під час лікування; 2-й курс – через 2 тижні після завершення 1-го; 3-й курс – через півроку після початку лікування.

Діагноз ХП верифікували на підставі протоколу, затвердженого наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті».

Діагноз ЦД встановлювали згідно із протоколом, затвердженим наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [4, 5]. Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ, відповідно до наказу МОЗ України від 10.09.2014 № 638, використовували новий неінвазивний тест – визначення рівня фекальної панкреатичної еластази-1 імуноферментним методом. Для діагностики порушень ендокринної функції ПЗ використовували визначення рівня глюкози крові натще глюкозооксидазним методом та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії.

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» та «Statistica 6.0».

Обчислювалися середні арифметичні величини (M) із середньою квадратичною похибкою (m). Для перевірки гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) використано U-критерій Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значущості $p<0,05$.

Результати й обговорення

Отримані нами результати дослідження ефективності програм корекції хворих на ХП із супутнім ЦД за динамікою показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ наведено у таблиці.

За результатами дослідження встановлено наявність позитивної динаміки у пацієнтів усіх груп, однак ступінь її вираженості відрізнявся у цих групах. Відмічено поліпшення секреторної та інкреторної функцій ПЗ: рівень фекальної α-еластази зріс на 58,5% у 1-й групі, на 82,6% у 2-й та на 93,4% у 3-й; рівень глюкози в крові зменшився на 9,2% у 1-й групі, на 13,3% у 2-й та на 19,5% у 3-й; рівень HbA1c – зменшився на 4,9% у 1-й групі, на 9,2% у 2-й та на 12,2% у 3-й; зміни у копрограмі – зменшення суми балів на 24,5% у 1-й групі, на 38,6% у 2-й та на 55,2% у 3-й групі.

Отже, було відмічено статистично значиме поліпшення результатів лікування у пацієнтів 2-ї групи порівняно з 1-ю ($p<0,05$), що свідчить про ефективність застосування α-ліпоєвої кислоти в комплексній програмі корекції у хворих на ХП із ЦД. Однак найбільш виражену позитивну динаміку за показниками екзокринної та ендокринної функції ПЗ відмітили у пацієнтів 3-ї групи порівняно з відповідними показниками 2-ї та 1-ї груп, що вказує на доцільність додаткового призначення курсу ПБРА за запропонованою схемою.

Таблиця. **Динаміка показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ у хворих на ХП із ЦД залежно від програми корекції**

Показник оцінки функції ПЗ	Група порівняння					
	1-ша група (n=26)		2-га група (n=26)		3-тя група (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α-Еластаза, мкг/г	97,84±3,17	155,11±6,16 *p<0,05	93,43±3,45	170,57±6,20 *p<0,05 **p<0,05	97,59±3,30	188,74±7,89 *p<0,05 ***p<0,05
Глюкоза в крові, ммоль/л	8,93±0,46	8,12±0,26 *p<0,05	8,93±0,43	7,74±0,28 *p<0,05 **p<0,05	8,93±0,43	7,19±0,25 *p<0,05 ***p<0,05
HbA1c,%	7,77±0,32	7,39±0,26 *p<0,05	7,79±0,23	7,07±0,14 *p<0,05 **p<0,05	7,90±0,33	6,94±0,18 *p<0,05 ***p<0,05
Копрограма, бали	4,58±0,18	3,46±0,19 *p<0,05	4,58±0,11	2,81±0,18 *p<0,05 **p<0,05	4,64±0,21	2,08±0,18 *p<0,05 ***p<0,05

*Примітки: *p – достовірність різниці стосовно відповідних показників своєї групи пацієнтів до лікування;*
*** p – достовірність різниці стосовно відповідних показників 1-ї групи пацієнтів;*
**** p – достовірність різниці стосовно відповідних показників 2-ї групи пацієнтів.*

Висновки

Доведено ефективність включення до комплексної програми корекції хворих на ХП із супутнім ЦД α-ліпоєвої кислоти та курсу ПБРА за статистично значимим поліпшенням оцінюваних показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ ($p<0,05$).

У перспективі у подальших дослідженнях плануємо визначити динаміку показників калікреїн-кінінової системи у таких хворих залежно від програми лікування.

Література

1. Бабінець Л.С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – № 7 (2/1). – 2003. – С. 444-445.
2. Бабинец Л.С. Многоигольчатая разнометаллическая аппликация в лечении гипертонии. Клинико-патогенетические аспекты и использование аппликации / Л.С. Бабинец, И.И. Медвидь, А.И. Бабинец. – Saarbrucken: Lambert Academic Publishing, 2013. – 46 с.
3. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: Автореф. дисс... д-ра мед. наук:14.00.47/ Москва. – 2009. – 24 с.
4. Губергриц Н.Б. Клическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.М. Христич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2013. – С. 236.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – 16-те вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2016. – 511 с.
6. Meier J.J. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans / J. J Meier, B. A. Menge, T. G. Breuer and &// Diabetes, 2009. – P. 595-603.
7. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter and oth. // Diabetologia, 2010. – P. 43-47.

Роль манометрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в выборе схемы лечения

Сегодня гастроэнтерология, бесспорно, является одной из наиболее активно развивающихся областей внутренней медицины. С одной стороны, это обусловлено революционными достижениями в фармакотерапии гастроэнтерологической патологии, а с другой – внедрением в клиническую практику современных инструментальных методов диагностики, позволяющих не только визуализировать структурные поражения, но и получить объективное представление о функциональном состоянии различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Современные диагностические инструментальные методы позволяют выявить различные функциональные нарушения в работе ЖКТ, а также определить конкретные механизмы, лежащие в их основе. Это означает, что их использование открывает перед практикующими гастроэнтерологами возможность верификации наличия у пациента тех или иных функциональных гастроинтестинальных расстройств и максимальной индивидуализации лечения, назначаемого с учетом этих объективных данных. О практическом использовании и значении в выборе схемы терапии одного из таких диагностических методов – манометрии верхних отделов ЖКТ – в рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины (6-7 апреля, г. Киев) подробно рассказал директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов. Особый акцент в данном докладе был сделан на особенностях применения у пациентов гастроэнтерологического профиля препаратов висмута. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор представленного доклада.

Ю.М. Степанов

– Сегодня заболевания ЖКТ принято классифицировать на функциональные и органические. Кроме того, практикующим гастроэнтерологам важно помнить о возможности наличия так называемых перекрестных синдромов, когда у пациента имеют место и функциональные, и органические нарушения. Так, в настоящее время известно, что воспаление играет важную роль в развитии дисморики гастродуоденальной зоны. В частности, воспалительная реакция, в которой задействованы тучные клетки и эозинофилы, вносит значительный вклад в развитие функциональной диспепсии (ФД). По-прежнему остро стоит вопрос о необходимости внедрения доказательных методов диагностирования функциональных гастроинтестинальных расстройств, в первую очередь ФД, которая, главным образом, обусловлена нарушениями моторики желудка. Как за рубежом, так и в нашей стране диагноз ФД в клинической практике попрежнему является диагнозом исключения, который устанавливается на основании анализа совокупности жалоб и при условии подтверждения факта отсутствия у пациента органической патологии (гастрита, рака желудка и др.), которая имеет схожую клиническую симптоматику. В XXI в., когда в вопросах диагностики и лечения все мы основываемся на позициях доказательной медицины, эта ситуация неприемлема, поэтому современные инструментальные методы диагностики функционального состояния ЖКТ закономерно вызывают все больший интерес клиницистов.

Следует отметить, что основы изучения моторики и дисморики ЖКТ были заложены еще в 70-х годах прошлого столетия, полученные тогда знания стали хрестоматийными. В современной гастроэнтерологии выделяют отдельное направление – так называемую клапанную гастроэнтерологию, создателем которой является профессор Яков Давидович Витебский. В рамках данной концепции весь ЖКТ рассматривается как единая трубка с клапанами, отделяющими смежные отделы с различным содержимым и пищеварением; при этом само пищеварение также представляет собой многоэтапный процесс. Существует резкое качественное различие содержимого в смежных отделах пищеварительного тракта (пищеводе и желудке, желудке и двенадцатиперстной кишке, желчных и панкреатических протоках и двенадцатиперстной кишке, тонкой и толстой кишке). В каждом отделе (этаже) ЖКТ имеется свое характерное содержимое, свой диапазон значений pH и давления. При смешивании содержимого этажей, отделенных друг от друга клапанами, нарушается процесс пищеварения и возникают клинические проявления (в частности диспепсия).

Поэтому на сегодняшний день очень важное значение с практической точки зрения имеет изучение моторики гастродуоденальной зоны и ЖКТ в целом. С этой целью как за рубежом, так и в нашей стране используется такой метод, как манометрия – т.е. мониторирование давления в различных отделах ЖКТ во времени. Сегодня в клинической практике наиболее часто выполняется манометрия пищевода – как стандартная, так и манометрия высокого разрешения с использованием 3D-данных, которые позволяют визуализировать объективные механизмы, обусловливающие возникновение клинических симптомов у конкретного пациента. Так, манометрия пищевода позволяет выявить неэффективную моторику пищевода, сегментарный или диффузный эзофагоспазм, ахалазию пищевода. Антродуоденальная манометрия – недостаточность антродуоденального перехода, в частности, следующие ее типы:

- антродуоденальную дисморику – нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой;
- несостоятельность сфинктерного аппарата, при которой дуоденальное содержимое свободно достигает желудка через пилорический сфинктер;
- ликвидацию естественного антирефлюксного барьера (при частичной гастрэктомии).

На базе ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» нами накоплен определенный опыт выполнения манометрии верхних отделов ЖКТ. Разработан программно-аппаратный комплекс для проведения манометрических исследований (регистрирующее устройство, ПК, датчики давления), определены оптимальные условия для исследования и подобраны различные датчики для измерения давления в разных отделах ЖКТ. Мы используем в своей практике и изучаем информативность таких разновидностей манометрии, как баллонная манометрия, предполагающая введение в исследуемую зону баллона, регистрация изменений давления с помощью открытого катетера (при перемещении его из желудка в пищевод) либо катетера, заполненного жидкостью, и др. Использование данных методик манометрии позволяет выделить категорию пациентов, у которых стандартная консервативная терапия неэффективна, и установить причины этого. Кроме того, в настоящее время на базе нашего Института проводятся исследования, в ходе которых с помощью манометрии мы оцениваем эффективность лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), прокинетиками и спазмолитиками у пациентов с различными заболеваниями ЖКТ.

Таким образом, исследование моторной функции ЖКТ имеет большое значение в объективной оценке функционального состояния различных отделов ЖКТ и выборе тактики лечения. Возможности диагностики нарушения двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта следует дополнить современными методами, одним из которых является манометрия. Этот метод считается золотым стандартом установления таких диагнозов, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ФД и синдром раздраженного кишечника (СРК).

Что же касается комплексного консервативного лечения наиболее распространенной патологии верхних отделов ЖКТ (ГЭРБ, ФД, хронического гастрита и др.), то в настоящее время основными направлениями терапии является воздействие на следующие патогенетические звенья:

- моторику желудка и двенадцатиперстной кишки;
- кислотопродукцию;
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*);
- психоэмоциональный компонент.

Кроме того, практикующие гастроэнтерологи должны знать, что во всех международных консенсусах (в том числе в V Маастрихтском консенсусе) по ведению пациентов с кислотозависимыми заболеваниями и хеликобактерной инфекцией одна из приоритетных позиций отведена висмутсодержащим препаратам. Это связано с тем, что они обладают доказанным антибактериальным и выраженным гастроцитопротекторным эффектом. Он обусловлен тем, что клеточной мишенью препаратов висмута является ДНК клеток генеративной зоны желез желудка. Висмут защищает ДНК клеток от повреждения активными формами кислорода, тем самым предупреждая появление клеток с признаками мутаций, в том числе предраковой трансформации.

Первым висмутсодержащим препаратом, который представлен на фармацевтическом рынке Украины на протяжении уже более 30 лет, является оригинальный препарат Де-Нол®, его действующее вещество – висмута субцитрат коллоидный. Благодаря своей клинической эффективности, высокому профилю безопасности и наличию солидной доказательной базы Де-Нол® завоевал заслуженное доверие украинских гастроэнтерологов и сегодня сохраняет ведущие позиции в своей фармакотерапевтической группе. В настоящее время висмута субцитрат коллоидный (Де-Нол®) является одним из ключевых компонентов в схемах эрадикационной квадротерапии. Установлено, что висмута субцитрат коллоидный обладает доказанными антибактериальными свойствами:

- препятствует адгезии *H. pylori* на эпителиоцитах;
- нарушает целостность клеточной оболочки *H. pylori* (прямое бактерицидное действие);
- действует как на вегетативные, так и на кокковые формы *H. pylori*;
- блокирует подвижность *H. pylori*;
- подавляет активность ферментов (уреазы, каталазы и фосфолипаз) *H. pylori*;
- блокирует синтез АТФ в бактериальной клетке;
- характеризуется отсутствием всех форм резистентности *H. pylori*;
- имеет растворимость в желудочной слизи, в 20-100 раз превышающую таковую у других препаратов висмута.

Включение висмута субцитрата коллоидного в схемы антихеликобактерной терапии в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных путей повышения ее эффективности. Его использование позволяет увеличить частоту эрадикации *H. pylori* на 15-20%. Кроме того, показано, что включение висмута субцитрата коллоидного в схемы антихеликобактерной терапии улучшает их переносимость, что имеет важное субъективное значение для пациентов.

В ходе проведения ряда фармакологических и клинических исследований последних лет было показано, что оригинальный препарат Де-Нол® обладает определенными преимуществами перед висмутсодержащими генериками. Так, известно, что обязательным условием эффективности висмутсодержащего препарата является образование коллоида, которое обычно происходит через 10 мин. Для того чтобы коллоид успешно образовался, растворение оболочки таблетки и ее распад должны произойти до истечения указанного времени. В одном из исследований было продемонстрировано, что если таблетка висмутсодержащего препарата не распадается в желудке в течение отведенного времени, коллоид не может образоваться. Ячеистая структура оболочки таблетки препарата Де-Нол® обеспечивает быстрое высвобождение действующего вещества: в течение 7 мин распадается таблетка, а через 10 мин образуется коллоид. После оказания эффекта остатки препарата выводятся в тонкую кишку. В проведенных сравнительных исследованиях препарата Де-Нол® и нескольких генерических висмутсодержащих препаратов было показано, что при применении некоторых из них субстанция преждевременно выводится из желудка, не оказав при этом полного эффекта, а после приема некоторых препаратов выделяется аммиак, который может способствовать размножению *H. pylori*. Также имеются интересные данные исследования по оценке прочности таблеток висмутсодержащих лекарственных средств при механическом воздействии на них давлением: было установлено, что отклонение от норм прочности также может быть причиной изменения физико-химических свойств таблеток, длительности их пребывания в желудке и эффектов препарата. У некоторых генериков время нахождения таблетки в желудке может оказаться недостаточным для образования коллоидного раствора с необходимыми характеристиками. Таким образом, выбор в пользу назначения оригинального висмутсодержащего препарата Де-Нол® позволяет гастроэнтерологу быть уверенным в ожидаемых фармакологических эффектах – и, следовательно, в достижении клинической эффективности терапии.

Подготовила ***Елена Терещенко***

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины;
Л.О. Онищук, Т.В. Чеверда, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Гастроэнтерологические осложнения ожирения

С.М. Ткач

Ожирение обычно связано с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее существует множество заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, для которых ожирение является прямой причиной (например, неалкогольная жировая болезнь печени) или фактором риска (например, рефлюкс-эзофагиты и желчнокаменная болезнь). В том случае, если ожирение является фактором риска, оно может взаимодействовать с другими патогенетическими механизмами и приводить к более ранней манифестации заболевания или более сложному его течению.

Желудочно-кишечный тракт играет главную роль в ожирении благодаря его ключевому вкладу в формирование ощущений насыщения, производство гормонов кишечника, которые влияют на аппетит (грелин, холецистокинин и пептид YY), и инкретинов (глюкагоноподобный пептид-1). В свою очередь, эти гормоны влияют на постпрандиальную гликемию и всасывание питательных веществ, которые, в конечном счете, определяют положительный энергетический баланс. В результате он приводит к ожирению, изменениям уровня желчных кислот, кишечного микробиома и метаболических продуктов микробиального переваривания питательных веществ (короткоцепочечных жирных кислот), которые изменяют некоторые метаболические факторы, связанные с ожирением. Большинство из этих тем рассматриваются в других разделах гастроэнтерологии. В данной статье основное внимание уделяется желудочно-кишечным и гепатобилиарным осложнениям при ожирении у взрослых.

Пищевод

Многие нарушения функции пищевода связаны с ожирением.

Дискинезия пищевода. Ожирение увеличивает распространенность нарушений моторики пищевода. Например, время транзита еды через пищевод значительно увеличивалось у пациентов с ожирением по сравнению с другими субъектами, возможно, из-за повышенного сопротивления в гастроэзофагеальном соединении. Типичными отклонениями моторики пищевода являются неспецифические аномалии перистальтики пищевода и, редко, дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), включая изолированное гипертоническое или гипотензивное давление НПС. В недавнем популяционном исследовании установлено, что симптомы дисфагии более распространены у пациентов с ожирением, чем у пациентов с низкой массой тела (отношение рисков – ОР – 1,22; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,04-1,43) [14]. Проспективное исследование с участием 53 пациентов из Канады со средним индексом массы тела (ИМТ) 46 кг/м^2 и соответствующей симптоматикой (изжога – 66%, регургитация – 26%, дисфагия – 43% и боль в груди – 6%) показало, что почти 50% имели дисфункцию пищевода и НПС, в основном гипомоторику [8]. В другом исследовании, проведенном при участии 116 пациентов с ожирением со средним ИМТ 42,9 кг/м^2, у 41% участников обнаружены аномальные манометрические данные, но они не были связаны с симптомами [1]. Диффузный спазм пищевода и ахалазия отмечаются редко, а обзор литературы показывает, что распространенность и значимость всех этих дисфункций остаются неясными.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Избыточная масса тела и, в частности, увеличение окружности талии обусловливают более высокое внутрибрюшное давление и снижают давление в области НПС. Кроме того, другие факторы сочетаются с предрасположенностью к гастроэзофагеальному рефлюксу и его осложнениям, включая уменьшенную длину внутрибрюшной части НПС и перистальтическую дисфункцию пищевода [8]. Также ожирение приводит к закислению дистальной части пищевода, это может быть частично связано с повышением уровня эстрогенов, что при ожирении отмечается чаще, чем у людей с нормальным весом, и тесно связано с повышенным кислотным воздействием и ГЭРБ [31]. Эти изменения функций могут приводить к регургитации, эзофагиту и ГЭРБ, которые могут прогрессировать до пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

ГЭРБ – это хроническое расстройство, характеризующееся изжогой и кислой регургитацией, которое возникает в случае забрасывания желудочной кислоты или желчи из желудка в пищевод и индуцирует воспаление слизистой оболочки пищевода. Распространенность ГЭРБ значительно увеличилась за последние 20 лет параллельно с увеличением распространенности ожирения. Несколько метаанализов показали положительную связь между массой тела и ГЭРБ [19]. Кроме того, центральное ожирение (независимо от массы тела) является независимым фактором риска последствий ГЭРБ, в том числе рефлюкс-эзофагита, метаплазии Барретта и аденокарциномы пищевода. Эти последствия опосредуются рефлюксзависимыми и рефлюкснезависимыми механизмами [13]. Связь массы тела с ГЭРБ сильнее у женщин с ожирением, чем у мужчин с ожирением. Эта разница объясняется повышением уровня эстрогенов у женщин [33]. Связь ИМТ и ГЭРБ также сильнее у представителей европеоидной расы, чем у других этнических групп. Тесная связь между ожирением и ГЭРБ обусловливается также уменьшением выраженности симптомов ГЭРБ после уменьшения массы тела, что было подтверждено в хорошо спланированном исследовании, посвященном этому вопросу [15, 39].

Эрозивный эзофагит – результат воспаления слизистой оболочки дистальной части пищевода, что является вторичным по отношению к ГЭРБ. Ожирение – один из известных факторов риска развития эрозивного эзофагита, помимо мужского пола, пожилого возраста, хронического употребления алкоголя, хронического курения и длительного анамнеза ГЭРБ [8]. Несколько метаанализов показали ассоциацию более высокого ИМТ, увеличенной окружности талии или увеличенного соотношения талии с бедрами с наличием тяжелого эрозивного эзофагита [7, 13]. Пациенты с центральным ожирением, независимо от массы тела, имеют повышенный риск развития эрозивного эзофагита по сравнению с группой людей с низкой массой тела (ОР 1,87; 95% ДИ 1,51-2,31). Напротив, ожирение с увеличенной окружностью бедер обратно пропорционально связано с эрозивным эзофагитом и пищеводом Барретта. Аналогично ожирение способствует прогрессированию СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Пищевод Барретта. Метаплазия Барретта – это замена нормального плоского эпителия дистальной части пищевода специализированным кишечным столбчатым эпителием. Пищевод Барретта, как правило, является следствием хронической ГЭРБ и предрасполагает к аденокарциноме пищевода. В нескольких исследованиях показана связь между ожирением, окружностью талии и метаболическим синдромом с пищеводом Барретта [12]. Кроме того, ИМТ и окружность талии могут быть косвенными факторами риска формирования пищевода Барретта из-за их связи с ГЭРБ. Потенциальными механизмами развития являются более высокие уровни лептина, снижение содержания низкомолекулярного адипонектина и повышение уровня цитокинов, которые опосредуют хроническое воспаление [36, 38]. Недавнее исследование по типу «случай-контроль» при участии пациентов с впервые установленным диагнозом пищевода Барретта и двух контрольных группах (ГЭРБ и общая популяция), сопоставимых по возрасту, полу и географическому региону, показало, что более высокие уровни грелина связаны с повышенным риском развития пищевода Барретта среди населения в целом. Напротив, лептин положительно ассоциировался с частыми симптомами ГЭРБ, но обратно пропорционально – с риском развития пищевода Барретта среди групп с ГЭРБ [41].

Аденокарцинома пищевода. Частота развития аденокарциномы пищевода повышается, и это объясняется увеличением распространенности пищевода Баррета, эрозивного эзофагита и ГЭРБ, которые связаны с ожирением в целом и висцеральным ожирением в частности. У пациентов с пищеводом Барретта ожирение напрямую связано с прогрессированием аденокарциномы. Более высокие уровни лептина и более низкие уровни адипонектина были предложены в качестве маркеров прогрессирования и предрасположенности к аденокарциноме [37]. В метаанализе 2488 случаев аденокарциномы пищевода установлена ее тесная связь с ожирением у обоих полов (мужчины: ОР 2,4; 95% ДИ 1,9-3,2; женщины: ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-3,2) [23]. Риск аденокарциномы пищевода также был выше по мере увеличения центрального ожирения (ОР 2,51; 95% ДИ 1,56-4,04) по сравнению с таковым при нормальном ИМТ [38].

Молекулярные механизмы, связывающие ожирение, метаболический синдром и аденокарциному пищевода, достаточно хорошо изучены. К ним, в частности, относятся повышение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Имеются данные о том, что инсулиноподобные факторы роста-1 и -2 индуцировали повышенный ангиогенез и пролиферацию клеток, уменьшали апоптоз и повышали уровень цитокинов, которые были вторичными по отношению к спровоцированному ожирением хроническому воспалению с индукцией фактора роста эндотелия сосудов, уменьшением адипонектина и повышением уровня лептина [21]. Лептин стимулирует клеточную пролиферацию путем активации рецептора эпидермального фактора роста. Он также ингибирует апоптоз в клетках пищевода. Гистопатологические исследования у пациентов с ожирением и аденокарциномой пищевода показали повышенную экспрессию рецепторов лептина и адипонектина в опухолях пищевода [38].

Желудок

Физиология желудка и его нейрогормональная регуляция при ожирении изменяются. Однако не ясно, являются ли аномалии желудочной функции причиной или последствием ожирения. Ожирение также связано с симптомами, которые могут возникать со стороны желудка, такими как боль в верхней части живота, тошнота, рвота, а также с развитием гастрита [8].

Физиология моторики желудка. С помощью неинвазивных подходов изучены количественные изменения в физиологии функций желудка. Дельгадо-Арос и соавт. показали наличие в широком

спектре ИМТ связи между более высоким ИМТ и бóльшим объемом желудка при уменьшении насыщаемости [16]. Последующее клиническое исследование клиники Мэйо с участием 509 человек по спектру ИМТ подтвердило, что ожирение связано с уменьшением насыщаемости, а более высокий ИМТ ассоциировался с большим объемом желудка и ускоренным его опорожнением от твердых веществ и жидкостей.

Эрозивный гастрит – это воспаление слизистой оболочки желудка, которое может быть острым или хроническим и нередко приводит к изъязвлению и кровотечению. Ожирение является фактором риска развития эрозивного гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки [45]. Сообщается, что соотношение низкого уровня адипонектина с эрозивным гастритом не зависит от ИМТ или наличия инфекции *Helicobacter pylori* [8].

Рак желудка. Ожирение считается провоспалительным, прокарциногенным состоянием и признается важным, потенциально модифицируемым фактором риска развития рака, включая рак желудка. Различные метаанализы сообщают об ассоциации ожирения (высокий ИМТ) с раком желудка и, в частности, с раком его кардиального отдела. Остается не ясным, связано ли ожирение с инфекцией *H. pylori*. Ожирение может ускорить опосредованный *H. pylori* желудочный канцерогенез. В одном из сообщений о взаимосвязи между ИМТ и раком кардии желудка метаанализ исследований подтвердил тесную взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения с раковыми заболеваниями, но при этом не было существенной разницы в половой принадлежности участников и географическом районе в Италии. Другой метаанализ подтвердил гипотезу о том, что более длительное воздействие эстрогенного фактора, как яичникового, так и экзогенного происхождения, может снизить риск развития рака желудка [8, 10, 33].

Тонкая кишка

Тонкая кишка является местом переваривания и всасывания большинства питательных веществ. Раньше считалось, что тонкая кишка играет пассивную роль, просто поглощая лишние калории, потребляемые тучными людьми. Желчные кислоты играют критически важную роль в поглощении жиров. Рассмотрение роли желчных кислот в метаболической регуляции и терапевтических подходах к ожирению и метаболическому синдрому выходит за рамки данной статьи. Однако нет никаких доказательств того, что синтез желчных кислот или их энтерогепатическая циркуляция при ожирении изменяются. Но существуют доказательства того, что тонкая кишка может адаптировать свои абсорбирующие функции для 3 классов макронутриентов следующим образом: 1) способность абсорбции липидов адаптируется к содержанию жира в рационе, особенно посредством координированной индукции липидосвязывающих белков, которые участвуют в абсорбции длинноцепочечных жирных кислот в кишечнике, а также их поглощении, обмене и повторной сборке в хиломикроны; 2) потребление энергии от инфузии гидролизата интрадуоденального сывороточного белка, как правило, выше у людей с ожирением, чем с низкой массой тела; и 3) при морбидном ожирении поглощение глюкозы в проксимальном кишечнике ускоряется, и это связано с повышенной экспрессией SGLT-1. Повышенная абсорбция глюкозы в проксимальной кишке может предрасполагать к ожирению и СД 2-го типа [30].

Хотя изменения в физиологии тонкого кишечника могут позволить большую абсорбционную способность, вполне вероятно, что абсорбция в тощей кишке приспосабливается к чрезмерному потреблению калорий, связанному с ожирением, что приводит к более быстрому поглощению без увеличения энергии поглощения.

Диарея. Распространенность диареи у людей с ожирением, как это ни странно, выше по сравнению с людьми с низкой массой тела [28]. Опрос популяции в 2660 человек показал, что распространенность диареи у людей с ожирением составляет 30% по сравнению с 17% у людей с нормальной массой тела (ОР 2,7; 95% ДИ 1,1-6,8) [8]. В ходе эпидемиологического исследования во Франции функциональная диарея у более 35 000 человек ассоциировалась с повышенным ИМТ у женщин (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03-1,07), но не у мужчин. У 1001 пациента шведской популяции диарея (ОР 2,2; 95% ДИ 1,38-3,86), неотложные позывы к дефекации (ОР 1,60; 95% ДИ 1,04-2,47) и ночные неотложные позывы к дефекации (ОР 2,57; 95% ДИ 1,33-4,98) были более распространены у людей с ожирением, чем у людей с нормальной массой тела [8].

Более высокая распространенность диареи может быть связана с несколькими потенциальными механизмами, обусловленными ожирением: изменением уровня желчных кислот, приводящему к хологенной диарее, ускоренным транзитом по толстой кишке, увеличением проницаемости слизистой оболочки или воспалением кишечника, о чем свидетельствуют повышенные уровни фекального кальпротектина [35]. Лекарства, используемые тучными индивидуумами, такие как метформин для лечения СД 2-го типа или синдрома поликистозных яичников, также могут вызывать диарею [6].

Целиакия развивается при нарушенном иммунном ответе на глютен у генетически восприимчивых лиц и в основном поражает тонкую кишку. Типичная манифестация включает потерю массы тела, диарею и нарушения всасывания. Как ни парадоксально, распространенность целиакии у людей с ожирением растет. Распространенность ожирения у пациентов с недавно диагностированной целиакией варьирует от 39 до 44% [42].

Толстая кишка

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Язвенный колит и болезнь Крона – это аутоиммунные нарушения, которые в основном нацелены на толстую кишку или толстую и тонкую кишку (болезнь Крона). В исследовании по типу «случай-контроль» зафиксирована U-образная ассоциация между ИМТ и болезнью Крона. У пациентов, имеющих слишком малую или избыточную массу тела, болезнь Крона развивалась чаще [8]. Эти данные не были подтверждены в европейском метаанализе 24 когортных исследований, в которых приняли участие 1442 взрослых пациента с ВЗК и 2059 здоровых пациентов. Также в данной работе не была определена взаимосвязь между ожирением и ВЗК. Исследования показали, что ожирение было менее распространено у пациентов с болезнью Крона (ОР 1,88; 95% ДИ 2,77-1,00) и пациентов с язвенным колитом [9]. Однако у детей распространенность ожирения при ВЗК была аналогична распространенности в общей популяции, а у детей с ожирением ВЗК протекали более тяжело, чем у детей с нормальной массой тела. В последнем исследовании также показано, что лечение кортикостероидами может быть усугубляющим фактором во взаимосвязи между ожирением и ВЗК, потому что лечение стероидами само по себе предрасполагает к развитию ожирения [18].

Запор. В США в эпидемиологическом исследовании у компактно проживающей группы лиц выявлено, что связь между ожирением и запором сомнительна, хотя существует более высокая распространенность запоров у тучных людей. Это не подтверждено в других крупных когортных исследованиях [8]. У детей запор, который не связан с синдромом раздраженной толстой кишки, чаще встречается при ожирении [43].

Дивертикулярная болезнь. Ожирение связано с более высоким риском развития дивертикулеза, а также с увеличением числа дивертикулов, дивертикулярного кровотечения и рецидивирующего дивертикулита [22].

Полипы толстой кишки. Существует три основных типа полипов в толстой кишке: аденоматозные, зубчатые и гиперпластические. Аденомы и зубчатые полипы предрасполагают к раку толстой кишки. В нескольких исследованиях зафиксировано увеличение распространенности аденоматозных полипов у больных с высоким ИМТ (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-2,3). Эта связь была сильнее у женщин (ОР 4,42; 95% ДИ 1,53-12,78), чем у мужчин (ОР 1,26; 95% ДИ 0,52-3,07). Увеличение массы тела в настоящее время рассматривается как еще один фактор риска развития аденомы (ОР 2,3; 95% ДИ 1,25-4,22) [34]. Связь более высокого ИМТ и аденоматозных полипов толстой кишки подтверждена и в других когортах и популяциях [4].

Колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место по частоте и второе – в качестве ведущей причины смертности от рака. Несколько метаанализов, включивших более чем 70 000 случаев, показали, что ожирение является фактором риска КРР [20]. При каждом увеличении ИМТ на 5 кг/м^2 риск развития КРР повышается на 18% [24]. Связь ожирения и КРР сильнее у мужчин (ОР 1,24; 95% ДИ 1,20-1,28), чем у женщин (ОР 1,09; 95% ДИ 1,04-1,12) [29, 32]. Связь ожирения с КРР, вероятно, многофакторная: вследствие изменения уровней лептина, адипонектина, вторичных желчных кислот, кишечного микробиома и резистентности к инсулину; эта взаимосвязь широко рассмотрена во многих исследованиях [3].

Инфекция *Clostridium difficile*. В ретроспективном исследовании состояния 6800 госпитализированных пациентов, проведенном в Израиле, сопоставили данные 148 пациентов с инфекцией *C. difficile* и 148 госпитализированных лиц, находившихся под контролем. Высокий ИМТ (ОР 1,196; 95% ДИ 1,12-1,27) был значительно связан с инфекцией *C. difficile* [5]. Для проверки этой взаимосвязи необходимы дополнительные исследования.

Печень

Печень занимает центральное место в регуляции обмена веществ и часто страдает при ожирении, что проявляется неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Она стала наиболее распространенным хроническим заболеванием этого органа в мире, поразившим приблизительно 30% населения [26]. Популяционные исследования показали положительную корреляцию между ожирением и НАЖБП, предполагая общие патогенетические механизмы. Кроме того, в популяциях с повышенным риском, таких как больные с СД или сопутствующим метаболическим синдромом, регистрируется значительно более высокая частота НАЖБП, достигающая 70% и выше [8]. Ожирение также является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, причем этот риск может возникнуть независимо от наличия НАЖБП [24].

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой гетерогенное расстройство, охватывающее 2 широкие, прежде всего гистологические категории: изолированный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Цирроз печени, развивающийся вследствие НАСГ, остается третьим по частоте ведущим показанием для трансплантации органа [8]. Патогенез НАЖБП включает в себя сложное взаимодействие пищевых перегрузок, метаболических, микробных и генетических факторов. Накопление жира в печени связано с калорийной перегрузкой и эктопическим накоплением триглицеридов в печени, хотя другие виды липидов, включая сфинго- и фосфолипиды, также накапливаются в гепатоцитах. Липолиз жировой ткани обеспечивает избыток свободных жирных кислот, которые впоследствии эстерифицируются с образованием триглециридов в печени. Свой вклад вносят также липогенез *de novo* и диетический жир. Аномальное накопление липидов способствует липотоксичности и повреждению органа-мишени, что приводит к инсулинорезистентности и еще более усугубляет стеатоз печени. Кроме того, повышается уровень окисления жирных кислот и отмечается очень низкая концентрация липопротеинов [8].

Пациенты с НАЖБП подвержены риску развития фиброза и цирроза. По оценкам, 20% пациентов с НАСГ и менее 5% – с изолированным стеатозом достигают стадии фиброза и цирроза [40]. Подсчитано, что у лиц с НАСГ фиброз может достигать I стадии примерно через 7 лет, в то время как с изолированным стеатозом – примерно через 14 лет. Вероятно, у пациентов с изолированным стеатозом, который прогрессировал в фиброз, в действительности было низкоинтенсивное воспаление печени, что оказывалось недостаточным для диагностических

Продолжение на стр. 54.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **Л.О. Онищук, Т.В. Чеверда,** кафедра внутренней медицины №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Гастроэнтерологические осложнения ожирения

Продолжение. Начало на стр. 52.

критериев НАСГ. Значительная часть (30-60%) пациентов с подтвержденным при биопсии НАСГ может иметь нормальные уровни трансаминаз в сыворотке крови, что подчеркивает необходимость разработки более надежных биомаркеров болезни и высокого уровня клинической бдительности для выявления НАЖБП в группах риска. НАЖБП повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии и гепатоцеллюлярной карциномы, а НАСГ – риск смертности, связанной с заболеваниями печени.

Терапевтические варианты при НАЖБП предусматривают лечение ожирения, воспаления печени и фиброза. Первая категория включает уменьшение массы тела за счет снижения калорийности и увеличения физической активности, а также бариатрических процедур [44]. У пациентов с НАСГ гистологические улучшения стеатоза, баллонирования гепатоцитов, воспаления и фиброза наблюдались при уменьшении не менее 5% массы тела. Наибольшая коррекция фиброза отмечена у пациентов с потерей массы тела 10% и выше. Эффективность бариатрической хирургии в улучшении гистологических особенностей НАСГ, включая исчезновение стеатоза, уменьшение апоптоза гепатоцитов и реверсивный фиброз печени, была показана в нескольких исследованиях [8].

Роль желчных кислот в улучшении течения НАСГ после бариатрической хирургии является темой активных исследований. Пиоглитазон, витамин Е и обетихолевая кислота продемонстрировали свою эффективность, однако ни один из этих препаратов пока не получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США. Несколько других фармакологических агентов для лечения НАСГ, воздействующих на стеатоз, воспаление или пути фиброза, находятся в стадии клинических испытаний.

Гепатоцеллюлярная карцинома. Ожирение и НАЖБП сопровождаются повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), наиболее распространенного первичного рака печени [28]. Метаанализ 11 когортных исследований определил, что избыточная масса тела (ОР 1,17; 95% ДИ 1,02-1,34) и ожирение (ОР 1,89; 95% ДИ 1,51-2,36) повышали риск развития ГЦК. Кроме того, отдельные исследования показали больший риск смерти от ГЦК при ИМТ выше 35 кг/м^2 (ОР – 4,5 у мужчин и 1,68 у женщин) [24]. В анализе реестра эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов в США с 2004 по 2009 гг. НАЖБП была третьей наиболее распространенной основной причиной ГЦК после хронического гепатита С и алкогольной болезни печени. Это исследование показало 9% ежегодное увеличение заболеваемости ГЦК, связанное с НАСГ [28]. Сопутствующее ожирение приводит к неблагоприятному прогнозу и влияет на ответ организма на терапию, а также снижает выживаемость [27]. Учитывая значительные расходы на лечение, связанные с ГЦК, и растущие темпы развития заболеваний, ассоциированных с НАСГ, эта проблема является значительной для общественного здравоохранения.

Желчный пузырь

Ожирение имеет очень тесную ассоциацию с желчнокаменной болезнью [28]. У лиц с ожирением более высокие частота холелитиаза, холецистита и уровень холестерина по сравнению с таковыми у людей с низкой массой тела. Рассматривая взаимосвязь ожирения с желчнокаменной болезнью, также следует учитывать абдоминальное ожирение, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину, гиперлептинемию, гиперлипидемию и нарушения моторики желчного пузыря [8]. По данным метаанализа, риск развития заболеваний желчного пузыря у мужчин с избыточной массой тела равняется 1,63 (95% ДИ 1,42-1,88) и с ожирением – 2,51 (95% ДИ 2,16-2,91). У женщин соответствующие показатели составили 1,44 (95% ДИ 1,05-1,98) для избыточной массы тела и 2,32 (95% ДИ 1,17-4,57) для ожирения [17]. Окружность талии также является фактором риска развития заболеваний желчного пузыря, независимо от ИМТ.

Поджелудочная железа

Ожирение и жировая инфильтрация поджелудочной железы играют значительную роль в ее эндокринной дисфункции, что приводит к развитию СД 2-го типа [25]. Ожирение также связано с панкреатитом и раком поджелудочной железы.

Острый панкреатит (ОП) – это воспаление поджелудочной железы, которое может варьировать от легкого до фульминантного. Ожирение связано с более тяжелым ОП, а смертность при тяжелом некротизирующем панкреатите достигает 20%. В метаанализе у тучных субъектов выявлен повышенный риск развития ОП (ОР 2,20; 95% ДИ 1,82-2,66), отмечен более высокий риск локальных (ОР 2,68; 95% ДИ 2,09-3,43) и системных (ОР 2,14; 95% ДИ 1,42-3,21) осложнений, а также более высокий риск внутрибольничной смертности (ОР 2,59; 95% ДИ 1,66-4,03) по сравнению с таковыми у лиц с низкой массой тела [11].

Рак поджелудочной железы занимает девятое место по частоте среди рака других локализаций во всем мире [28]. Согласно данным нескольких метаанализов, имеется ассоциация между повышением ИМТ или абдоминальным ожирением и возникновением аденокарциномы поджелудочной железы. Так, у женщин риск развития рака поджелудочной железы возрастал на 10%, а у мужчин – на 13% для каждого повышения ИМТ на 5 кг/м^2 (95% ДИ 1,04-1,22). Кроме того, на каждые дополнительные 10 см окружности талии риск развития рака поджелудочной железы повышался на 11% (ОР 1,11; 95% ДИ 1,05-1,18) [2].

Выводы

Увеличение распространенности желудочно-кишечных заболеваний у всего населения западных стран может быть связано с ростом распространенности ожирения. Поэтому важно учитывать роль избыточной массы тела и ожирения, в первую очередь висцерального, в развитии гастроэнтерологических заболеваний. Следовательно, у всех пациентов с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта или аномальной функцией печени необходимо определять ИМТ и измерять окружность талии.

Литература

1. Anggiansah R., Sweis R., Anggiansah A. et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 555-563.
2. Aune D., Greenwood D., Chan D. et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2012; 23: 843-852.
3. Bardou M., Barkun A.N., Martel M. Obesity and colorectal cancer. Gut 2013; 62: 933-947.
4. Ben Q., An W., Jiang Y. et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. Gastroenterology 2012; 142: 762-772.
5. Bishara J., Farah R., Mograbi J. et al. Obesity as a risk factor for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2013; 57: 489-493.
6. Bouchoucha M., Uzzan B., Cohen R. Metformin and digestive disorders. Diab Metab. 2011; 37: 90-96.
7. Cai N., Ji G.Z., Fan Z.N. et al. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012; 18: 2545-2553.
8. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. Gastroenterology 2017; 152: 1656-1670.
9. Chan S., Luben R., Olsen A. et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). Am J Gastroenterol. 2013; 108: 575-582.
10. Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22: 1395-1408.
11. Chen S., Xiong G., Wu S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. J Dig Dis. 2012; 13: 244-251.
12. Cook M., Greenwood D., Hardie L. et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 292-300.
13. Corley D., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 2619-2628.
14. Côté-Daigneault J., Leclerc P., Joubert J. et al. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014; 28: 311-314.
15. De Groot N., Burgerhart J., Van De Meeberg P. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-esophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30: 1091-1102.
16. Delgado-Aros S., Camilleri M., Castillo E. et al. Effect of gastric volume or emptying on meal-related symptoms after liquid nutrients in obesity: a pharmacologic study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 997-1006.
17. Dittrick G., Thompson J., Campos D. et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. Obes Surg. 2005; 15: 238-242.
18. Dong J., Chen Y., Tang Y. et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0144872.
19. Hampel H., Abraham N., El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med. 2005; 143: 199-211.
20. Harriss D.J., Atkinson G., George K. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. Colorectal Dis. 2009; 11: 547-563.
21. Howard J., Beddy P., Ennis D. et al. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma. Br J Surg. 2010; 97: 1020-1027.
22. Kopylov U., Ben-Horin S., Lahat A. et al. Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. Digestion 2012; 86: 201-205.
23. Kubo A., Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15: 872-878.
24. Larsson S., Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. Br J Cancer. 2007; 97: 1005-1008.
25. Lee J., Kim S., Jun D. et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2009; 15: 1869-1875.
26. Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10: 686-690.
27. Margini C., Dufour J.F. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. Liver Int. 2016; 36: 317-324.
28. Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. Dig Dis Sci. 2008; 53: 2293-2299.
29. Moghaddam A.A., Woodward M., Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 2533-2547.
30. Nguyen N.Q., Debreceni T.L., Bambrick J.E. et al. Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans: relationship to glucose transporters, incretin hormones, and glycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 968-976.
31. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. JAMA 2003; 290: 66-72.
32. Ning Y., Wang L., Giovannucci E.L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. Obes Rev. 2010; 11: 19-30.
33. Nordenstedt H., Zheng Z., Cameron A. et al. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. Gastroenterology 2008; 134: 921-928.
34. Omata F., Deshpande G.A., Ohde S. et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 2013; 48: 136-146.
35. Poullis A., Foster R., Shetty A. et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13: 279-284.
36. Rubenstein J., Kao J., Madanick R. et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. Gut 2009; 58: 1583-1589.
37. Ryan A., Duong M., Healy L. et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. Cancer Epidemiol. 2011; 35: 309-319.
38. Singh S., Sharma A., Murad M. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 1399-1412.
39. Singh M., Lee J., Gupta N. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. Obesity 2013; 21: 284-290.
40. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 643-654, e1-9; quiz e39-40.
41. Thomas S.J., Almers L., Schneider J. et al. Ghrelin and leptin have a complex relationship with risk of Barrett's esophagus. Dig Dis Sci. 2016; 61: 70-79.
42. Tucker E., Rostami K., Prabhakaran S. et al. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. J Gastrointest Liver Dis. 2012; 21: 11-15.
43. vd Baan-Slootweg O., Liem O., Bekkali N. et al. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 52: 442-445.
44. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015; 149: 367-378, e5.
45. Yamamoto S., Watabe K., Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? Digestion 2012; 85: 108-110.

Cefamadar

Цефамадар

Природне схуднення

- Натуральний препарат для зниження ваги
- Природним шляхом зменшує відчуття голоду
- Добре переноситься без ефекту звикання
- Підходить для тривалого курсу лікування
- Простий режим застосування

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефамадар

Склад: 1 таблетка містить тритурацію Мадара (Madar trit.) D4 250 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при ожирінні. Код АТС A08A A11. Показання для застосування. Терапія надлишкової маси тіла, зумовленої аліментарним ожирінням. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям віком від 12 років по 1 таблетці 1 - 3 рази на добу. Діти у віці 3 - 6 років по 1 таблетці 1 раз на добу, діти у віці від 6 до 12 років по 1 таблетці 1 - 2 рази на добу. Побічна дія. Не виявлена. На початку лікування гомеопатичним препаратом симптоми наявного захворювання можуть тимчасово погіршати (посилення апетиту), що не потребує відміни препарату. Але якщо такі явища не зникають, слід припинити прийом препарату. Протипоказання. Цей препарат не можна призначати дітям віком до 3 років та при гіперчутливості до компонентів препарату.

Р.п.: №UA/5850/01/01.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Е.В. Колесникова, д. мед. н., заместитель директора по научной работе
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Вирусные циррозы печени: что нового?

Е.В. Колесникова

Разнообразие проявлений цирроза печени (ЦП) как нозоологической единицы определяется особенностями этиологического фактора, активностью патологического процесса в печени, снижением ее функции, а также степенью развития портальной гипертензии (ПГ). Вирусный ЦП – распространенная форма этого заболевания.

Современные представления о циррозе печени

В основе развития ЦП и его прогрессирования лежит цепь последовательных или параллельно протекающих процессов, которые включают: формирование гепатоцеллюлярных некрозов, нарушения регенерация гепатоцитов, воспаление и фиброз. Первично повреждение гепатоцитов происходит под прямым воздействием этиологических агентов (вируса, алкоголя и др.) или опосредованным воздействием агентов аутоиммунной и иммунной агрессии. В последующем происходит вторичное воздействие на клетки продуктов клеточных некрозов и воспаления. Некрозы гепатоцитов при ЦП обусловлены также ишемией в центральных зонах ложных долек. Важную роль в формировании некрозов играют иммунологические нарушения, обусловленные дисфункцией купферовских клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли, интерлейкины (IL-1 и IL-6) и др. Синтез цитокинов стимулирует эндотоксемия, вызванная избыточным бактериальным ростом в кишечнике (как результат дефицита желчных кислот), попаданием кишечных бактерий и их токсинов в систему воротной вены и лимфу и поступлением их в печень [1].

Избыточное количество провоспалительных цитокинов также способствует развитию некоторых системных поражений органов и тканей при ЦП.

Определенная роль в цитолизе гепатоцитов принадлежит холестазу, который развивается вследствие нарушения кишечного метаболизма и всасывания желчных кислот, избыточного всасывания литохолевой кислоты и повреждения холангиоцитов токсическими желчными кислотами.

В результате некро-воспалительных процессов происходит формирование активных соединительнотканных септ.

Основным механизмом формирования и прогрессирования ЦП является фиброгенез. Гепатоцеллюлярные некрозы, цитокины, продуцируемые клетками Купфера, гепатоцитами, лейкоцитами, тромбоцитами, самими звездчатыми клетками печени (ЗКП), а также ацетальдегид (продукт метаболизма алкоголя), компоненты перекисного окисления липидов и избыточное содержание железа в ткани печени, приводящее к деградации внеклеточного матрикса пространства Диссе, активируют клетки Ито. При активации последних из цитоплазмы исчезают капли жира, появляется α-актин – белок гладкой мускулатуры, происходит их пролиферация с увеличением плотности рецепторов к цитокинам, стимулирующим фиброгенез. Секретируются в избытке тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP), что приводит к разрушению матрикса в пространстве Диссе и отложению коллагена I, III и V типа с формированием фибрилл и фибронектина [2].

Данные процессы лежат в основе коллагенизации синусоидов, что приводит к нарушениям обмена веществ между печеночной клеткой и кровью и способствует формированию ПГ.

Вышеописанные процессы приводят к развитию гемодинамических нарушений, характерных для ЦП. Формирование ПГ, портосистемного шунтирования и гепатоцеллюлярной недостаточности способствует развитию паренхиматозной и артериальной вазодилатации с прогрессивным снижением системного сосудистого сопротивления. Это предрасполагает к снижению эффективного артериального объема, падению артериального давления, что создает условия для задержки жидкости и увеличения объема плазмы крови. В ответ на эти процессы увеличивается сердечный выброс и частота сердечных сокращений, что неизбежно приводит к увеличению паренхиматозного кровенаполнения и, в свою очередь, усугубляет портосистемное шунтирование, ПГ и гепатоцеллюлярную недостаточность.

Если ранее считалось, что фиброз печени и его терминальная стадия – цирроз – это пассивный и необратимый процесс, который представляет собой деградацию печеночной паренхимы и замещение ее тканью, богатой коллагеном, то в настоящее время предложена модель, в которой замещение соединительной тканью рассматривается как репаративный процесс – ответ на хроническое поражение печени [3].

Репарация поврежденных тканей является механизмом, необходимым для жизнедеятельности, фундаментальным биологическим процессом, который заключается в упорядоченном замещении погибших или поврежденных клеток. Дефект тканей может быть результатом действия различных острых или хронических стимулов, таких как инфекционные или токсические агенты, аутоиммунные реакции или механическое влияние.

Репаративный процесс включает две стадии: 1-я – фаза регенерации, в которой поврежденные клетки замещаются клетками такого же типа, при этом следы патологического процесса отсутствуют; 2-я – фаза фиброплазии, или фиброза, в которой паренхиматозная ткань замещается соединительной. Процесс заживления, будучи изначально положительным, становится патологическим в условиях значительного, бесконтрольного ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и формирования рубцовой ткани. В некоторых случаях это может привести к недостаточности органа и летальному исходу [4].

Стадии регенерации и фиброгенеза в печени включают: воспаление, формирование временного тромба с последующей инвазией и пролиферацией воспалительных и матрикс-продуцирующих клеток и окончательное восстановление либо формирование рубца (септы). При повторном (хроническом) повреждении отложение матрикса превалирует над его ресорбцией вследствие дисбаланса между фиброгенезом и фибринолизом и ведет к формированию рубца. При этом важную роль может играть недостаточная или медленная регенерация, которая способствует увеличению свободного пространства для отложения матрикса. По мере прогрессирования рубцевания от мостовидного фиброза до сформированных узлов происходит полное нарушение архитектоники и переход в цирроз печени. Существуют данные, что фиброгенез может быть результатом небольших, но постоянных повреждений печени, которые приводят к репарации ткани, подтверждая тем самым, что активация фиброзного процесса в виде отложения матрикса вызвана не первично клеточными нарушениями, а повторяющимся повреждающим действием в течение определенного периода времени. Прогрессирование фиброза, по всей вероятности, регулируется генетическим полиморфизмом.

Концепция развития и течения ЦП с точки зрения доказательной медицины

ЦП как последняя стадия фиброза является одним из исходов практически всех хронических заболеваний печени, включая хронические вирусные гепатиты, неалкогольную жировую болезнь печени, врожденные нарушения метаболизма, длительные токсические повреждения и др.

Последняя концепция формирования и прогрессирования ЦП была представлена D'Amico и соавт. в 2006 г. и дополнена в 2008 г. Она основывалась на результатах систематизации данных, полученных в результате проведения 118 крупномасштабных исследований, посвященных изучению естественного течения ЦП и оценке прогностических факторов (рис.).

Согласно этой концепции ЦП представляет собой не единственную стадию, а серию последовательных патологических стадий. Заболевание характеризуется прогрессирующим повышением градиента венозного давления печени (HVPG – hepatic venous pressure gradient), структурированием матрикса, что связано со сжатием узелков, утолщением септ и увеличением риска декомпенсации. При повышении HVPG на 1 мм риск декомпенсации увеличивается на 11%.

Данные, представленные на рисунке, не являются строгими критериями, а предназначены для схематического изображения прогрессирующих изменений у пациентов с хроническим повреждением печеночной ткани и фиброзом.

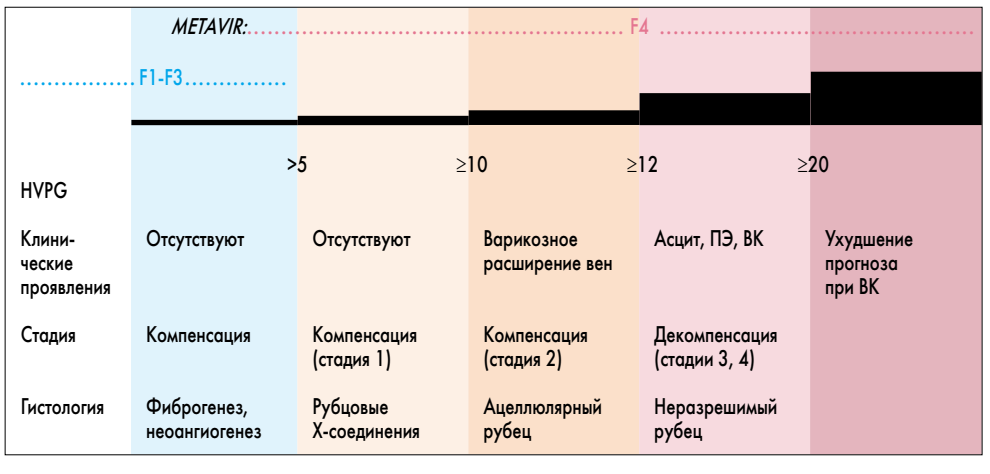

Рис. Концепция формирования и прогрессирования ЦП (по данным D'Amico и соавт., 2006, с дополнениями)

Примечание: ПЭ – печеночная энцефалопатия; ВК – кровотечение из варикозно расширенных вен.

Естественное течение ЦП включает компенсированную и декомпенсированную стадии болезни, каждая из которых имеет свои особенности клинического течения, различные исходы, смертность и предикторы летального исхода.

Первые 2 стадии охватывают пациентов с компенсированным ЦП и характеризуются отсутствием (1-я стадия) и наличием (2-я стадия) варикозного расширения вен (ВРВ). Градиент давления <10 мм. рт. ст. является пороговым значениям для возникновения ВРВ и должен рассматриваться как маркер прогрессирования заболевания у пациентов с компенсированным ЦП.

Для 3-й и 4-й стадии характерным является наличие асцита с или без ВРВ – 3-я стадия, и кровотечением из ВРВ с или без асцита – 4-я стадия. Показатели смертности в первый год при этих стадиях заболевания составляют – 1%, 3%, 20%, 57% соответственно.

Для компенсированного ЦП средняя выживаемость составляет больше 12 лет, а для декомпенсированного – порядка 2 лет. Летальный исход у пациентов в стадии компенсированного ЦП наступает в случаях перехода процесса в стадию декомпенсации или по причинам, не связанным с патологией печени, в то время как смертность пациентов с декомпенсированным ЦП обусловлена исключительно патологией печени.

Переход компенсированного ЦП в декомпенсированную стадию является наиболее частым исходом у пациентов с компенсированным ЦП и ежегодно регистрируется в 5-7% случаев. Прогностические факторы различны в зависимости от стадии заболевания. При компенсированном ЦП маркеры ПГ (ВРВ, количество тромбоцитов, размер селезенки, γ-глобулины) являются предикторами летального исхода, в то время как при декомпенсированном ЦП к ним относят осложнения заболевания. Гепаторенальный синдром и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) являются более мощными предикторами летальности при декомпенсированном ЦП.

Тесная связь между биологическими аспектами фиброза печени и клиническими проявлениями цирроза обусловливает важное значение понимания механизмов печеночного фиброгенеза. С помощью исследований культуры ткани у экспериментальных животных недавно были открыты: взаимосвязь между плотностью матрикса и фиброгенезом, поперечным структурированием экстрацеллюлярного матрикса и его обратимостью, а также связь размеров цирротических узлов и толщины септ с клиническими симптомами заболевания. Современные данные открывают новые возможности диагностики и терапии ЦП.

Варианты разрешения фиброза

Изучение материала парных биопсий в ходе проведения исследования применения противовирусных препаратов у пациентов с хроническими гепатитами показало, что распад матрикса наблюдается даже при выраженном циррозе.

Достаточное количество экспериментальных животных со спонтанным излечением фиброза и ЦП позволило определить ключевые аспекты в патогенезе этого процесса. Отмечено, что в случае разрешения фиброза значительно снижается выработка TIMP-1 и TIMP-2, в то время как секреция матриксных металлопротеиназ продолжается, что приводит к повышению активности коллагеназ и распаду матрикса в печени.

Одновременно с этими изменениями происходит апоптоз ЗКП. Функция апоптоза в тканях млекопитающих состоит в устранении ненужных клеток в случае их избытка. При прогрессирующем повреждении печени, когда ЗКП вовлечены в нормальный репаративный процесс, их апоптоз предупреждается, вероятно, с помощью сигналов растворимых факторов и изменений в матриксе. После устранения повреждающего агента и появления необходимости ремоделирования матрикса активируется апоптоз ЗКП, который облегчает процесс перестройки за счет элиминации основного источника коллагенов и TIMP. Поэтому логично предположить, что влияние на процессы деградации матрикса, апоптоза ЗКП и сбалансирования соотношения TIMP и MMP (матриксной металлопротеиназы) приведет к уменьшению фиброза и восстановлению нормальной архитектоники печени.

В клинических исследованиях обратное развитие фиброза и ЦП было отмечено у больных со стойким вирусологическим ответом, причем чем ниже была вирусная нагрузка и чем дольше она сохранялась без изменений, тем более выраженным был процесс обратного развития с нормализацией функции печени. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что более эффективные препараты обеспечивают более высокую частоту обратного развития фиброза и ЦП [5, 6].

Фиброз обратим, и опыт антивирусной терапии подтверждает возможность достижения этой цели в клинических условиях. Клиницисты должны учитывать это при лечении пациентов с вирусным ЦП, тем самым предотвращая прогрессирование фибротических изменений в печени.

В реальной клинической практике терапевт или гастроэнтеролог, сталкиваясь с пациентом с ЦП в исходе вирусного гепатита, имеет дело с больным, у которого в наличии тот или иной набор осложнений основного заболевания (ПГ, асцит, печеночная энцефалопатия, гепатопульмональный, гепатокардиальный синдромы и др.), и оказывается перед дилеммой: устранять комплекс перечисленных проявлений ЦП, которые вызвали осложнения, или инициировать этиотропное лечение. До недавнего времени предупреждение осложнений вирусных ЦП было приоритетной задачей клинициста. Однако выход в свет в 2015 г. рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) по лечению гепатита С [9], в которых прописаны возможности этиотропной терапии этой категории пациентов, расширил спектр возможностей гастроэнтерологов и гепатологов в выборе оптимальной схемы медикаментозной терапии вирусного С ЦП в зависимости от генотипа с одной единственной целью – не столько элиминация вируса, сколько предотвращение прогрессирования осложнений цирроза, а, главное, фибротических изменений в паренхиме печени, что подтверждает возможность обратимости процесса.

Получены доказательства того, что элиминация возбудителя хронического вирусного гепатита С (HCV) у пациентов с выраженным фиброзом и ЦП снижает скорость декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность развития ГЦК. У таких пациентов контроль ГЦК должен продолжаться и после элиминации возбудителя HCV (уровень доказательности IA). Более того, у пациентов с декомпенсированным ЦП элиминация HCV снижает необходимость трансплантации печени. Влияние элиминации HCV на среднесрочную и долгосрочную выживаемость у таких пациентов пока остается неизученным (IIB).

Какую категорию пациентов с вирусным ЦП можно и нужно лечить?

Согласно последним рекомендациям приоритетным является включение в группы лечения пациентов с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4), в том числе с декомпенсированным ЦП.

Всех пациентов с компенсированным или декомпенсированным хроническим поражением печени, вызванным вирусом С, как получавших, так и не получавших ранее лечение, следует рассматривать как кандидатов на лечение (IA).

Приоритетные для противовирусной терапии такие группы пациентов:

- с выраженным фиброзом или циррозом (F3-F4 по шкале METAVIR; уровень доказательности IA);
- с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) должны безотлагательно получать лечение по схеме без интерферона (IA);
- с коинфекцией ВИЧ или HBV, в пред- и посттрансплантационных условиях, с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с вирусом гепатита С, нефропатии, ассоциированной с иммунным комплексом HCV, и неходжкинской В-клеточной лимфоме), а также с изнуряющей усталостью, независимо от стадии фиброза (IA).

Несмотря на дороговизну оригинальных вариантов лечения, имеется ввиду без интерферона (IFN), они являются лучшими схемами лечения пациентов с моноинфекцией HCV, а также с коинфекцией ВИЧ с компенсированным (класс А по шкале Чайлд-Пью) или декомпенсированным (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) циррозом в связи с их вирусологической эффективностью, простотой применения и хорошей переносимостью (IA).

Приводим существующие схемы противовирусной терапии ЦП [9, 10].

В 2015 г. для пациентов с ЦП, инфицированных 1-м генотипом HCV, предусмотрено 5 вариантов лечения, включая 1 схему с IFN и 4 схемы без IFN. Комбинацию софосбувира и рибавирина не следует применять у пациентов с ЦП, инфицированных 1-м генотипом HCV. В том случае, если ни один из предложенных вариантов не доступен, двойная терапия комбинацией PegIFN-α и рибавирина или тройная терапия комбинацией PegIFN-α, рибавирина и телапревира либо боцепревира остаются приемлемыми вариантами лечения для данной категории пациентов с вероятностью ответа на эти схемы (согласно предыдущим рекомендациям EASL) [8].

Варианты лечения в зависимости от генотипа ЦП

Лечение 1-го генотипа ЦП в исходе HCV

Генотип 1, вариант с IFN

- Симепревир следует назначать в течение 12 нед в комбинации с PegIFN-α и рибавирином. Затем PegIFN-α и рибавирин следует вводить отдельно в течение еще 12 нед (общая продолжительность лечения – 24 нед) пациентам, ранее не получавшим лечения, а также пациентам с предыдущим рецидивом, в том числе пациентам с циррозом, и в течение еще 36 нед (общая продолжительность лечения – 48 нед) при предыдущем частичном и нулевом ответе, в том числе у пациентов с циррозом (IB).

Генотип 1, вариант 1 без IFN

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, 1 р/сут без применения IFN (IA).
- Пациентам с компенсированным циррозом, как получавшим, так и не получавшим ранее лечение, следует назначать данную комбинацию в фиксированной дозе в течение 12 нед с рибавирином ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела: 1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно (IA).
- Пациенты с компенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 нед без рибавирина (IB).
- Лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира с рибавирином в фиксированной дозе можно продлить до 24 нед у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным циррозом и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов $<75 \times 10^3$/мкл (IIB).

Генотип 1, вариант 2 без IFN

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, можно лечить не содержащей IFN комбинацией омбитасвира 75 мг, паритапревира 12,5 мг и ритонавира 50 мг в одной таблетке (2 таблетки 1 р/сут во время еды) и дасабувира 250 мг – 1 таблетка 2 р/сут (IA).
- Пациенты с циррозом, инфицированные подтипом 1b, должны получать данную комбинацию в течение 12 нед с рибавирином ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела: 1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно (IA).
- Пациенты с циррозом, инфицированные подтипом 1a, должны получать данную комбинацию с течение 24 нед с рибавирином ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела: 1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно (IA).

Генотип 1, вариант 3 без IFN

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией софосбувира (400 мг) и симепревира (150 мг) без IFN по 400 и 150 мг/сут соответственно в течение 12 нед (IA).
- На основании данных о применении других комбинаций без IFN пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно). При наличии противопоказаний к применению рибавирина следует рассмотреть возможность продления лечения до 24 нед (IB).

Генотип 1, вариант 4 без IFN

- Пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 нед (IA).
- На основании данных о применении других комбинаций без IFN пациентам с циррозом рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела: 1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно (IB).
- У пациентов с циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 нед (IB).

Лечение 2-го генотипа ЦП в исходе HCV

Лучшим вариантом терапии первой линии для пациентов, инфицированных 2-м генотипом HCV, является комбинация софосбувира и рибавирина без IFN. Другие варианты могут применяться у небольшого числа пациентов, у которых не был получен ответ на данный вариант лечения.

Генотип 2, вариант 1

- Пациентов, инфицированных 2-м генотипом HCV, следует лечить комбинацией рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира 400 мг ежесуточно (IA) в течение 16 или 20 нед у пациентов с циррозом, особенно если они получали лечение ранее (IB).

Генотип 2, вариант 2

- Пациентам с циррозом и/или тем, которые ранее получали лечение, можно назначать комбинацию PegIFN-α еженедельно, рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 12 нед (IB).

Генотип 2, вариант 3

- Пациентам с циррозом и/или ранее получавшим лечение можно назначать комбинацию софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 нед (IB).

Лечение 3-го генотипа ЦП в исходе HCV

Для пациентов с ЦП, инфицированных 3-м генотипом, доступны 2 варианта лечения. Комбинация софосбувира и рибавирина является субоптимальной, особенно у пациентов с циррозом, ранее проявивших неудовлетворительный ответ на лечение IFN и рибавирином. На основании данных относительно других генотипов и результатов лечения группы пациентов, инфицированных 3-м генотипом, тройная терапия комбинацией PegIFN-α, рибавирина и софосбувира считается эффективной. Не содержащая IFN комбинация софосбувира и даклатасвира с или без рибавирина – еще один оптимальный вариант лечения пациентов, инфицированных 3-м генотипом HCV.

Ледипасвир оказывает значительно более слабое воздействие на 3-й генотип по сравнению с даклатасвиром *in vitro*. В клинических исследованиях из-за отсутствия контрольных групп, которые принимали бы софосбувир и рибавирин по отдельности, невозможно определить эффективность ледипасвира и рибавирина в комбинации с рибавирином. Поэтому, несмотря на предыдущий опыт применения комбинации софосбувира и ледипасвира, она не рекомендуется для лечения пациентов, инфицированных 3-м генотипом HCV, до проведения дальнейших исследований, включающих более многочисленные популяции, при наличии соответствующих групп контроля.

Генотип 3, вариант 1

- Пациенты с ЦП, инфицированные 3-м генотипом HCV, как не получавшие лечения ранее, так и подвергавшиеся лечению, должны получать комбинацию софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) с рибавирином ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 or 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) в течение 24 нед; до получения дополнительных данных о сравнительных результатах 12-недельного лечения с рибавирином и 24-недельного лечения с и без рибавирина у данной популяции (IB).

Генотип 3, вариант 2

- Субоптимальной является терапия пациентов с ЦП, ранее подвергавшихся

Продолжение на стр. 58.

Е.В. Колесникова, д. мед. н., заместитель директора по научной работе
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Вирусные циррозы печени: что нового?

Продолжение. Начало на стр. 56.

лечению, комбинацией рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) и софосбувира ежесуточно (400 мг) в течение 24 нед (IA). Пациентам с ЦП, не достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) после лечения комбинацией софосбувира и рибавирина, следует предложить альтернативную схему лечения (IB).

Лечение 4-го генотипа ЦП в исходе HCV

В рекомендациях EASL (2015) для пациентов, инфицированных 4-м генотипом HCV, предусмотрено 4 варианта лечения, включая 1 схему с IFN и 3 схемы без IFN.

Генотип 4, вариант 1 с IFN

- Пациентам с ЦП симепревир следует назначать в течение 12 нед в комбинации с PegIFN-α и рибавирином. PegIFN-α и рибавирин затем следует вводить отдельно в течение еще 12 нед (общая продолжительность лечения – 24 нед) и в течение еще 36 нед (общая продолжительность лечения – 48 нед) при предыдущем частичном ответе или его полном отсутствии, в том числе у пациентов с циррозом (IB).
- Во время лечения следует проводить мониторинг уровня РНК HCV. Лечение должно быть прекращено, если уровень РНК HCV ≥ 25 МЕ/мл на 4-й неделе лечения, 12-й или 24-й неделе (IIA).

Генотип 4, вариант 1 без IFN

- Пациенты с компенсированным ЦП и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 нед без рибавирина (IB).
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом HCV, лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином можно продлить до 24 нед у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным ЦП и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов $<75 \times 10^3$/мкл (IB).

Генотип 4, вариант 2 без IFN

- Пациентов с ЦП, инфицированных 4-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) в одной таблетке (2 таблетки 1 р/сут во время еды) в течение 24 нед с рибавирином ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) без дасабувира, до получения дополнительных данных (IB).
- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и симепревира ежесуточно (150 мг) без IFN в течение 12 нед (IIB).
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с ЦП рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) при наличии противопоказаний к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 нед (IIB).

Генотип 4, вариант 3 без IFN

- Пациентов, инфицированных 4-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 нед (IIB).
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с ЦП рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно). При наличии противопоказаний к применению рибавирина следует рассматривать продление лечения до 24 нед (IIB).

Лечение 5-го или 6-го генотипа ЦП в исходе HCV

Для пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом HCV, предусмотрено 2 варианта лечения: комбинированная терапия софосбувиром и ледипасвиром, не содержащая IFN, или софосбувиром и даклатасвиром без IFN. В случаях, когда ни один из приведенных вариантов недоступен, остается приемлемым назначение PegIFN-α и рибавирина.

Генотип 5 или 6, вариант 1

- Пациенты с компенсированным ЦП и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе в течение 24 нед без рибавирина (IB).
- На основании данных о пациентах, инфицированных 1-м генотипом HCV, лечение комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе с рибавирином можно продлить до 24 нед у ранее получавших лечение пациентов с компенсированным ЦП и отрицательными показателями ответа, такими как количество тромбоцитов $<75 \times 10^3$/мкл (IB).

Генотип 5 или 6, вариант 2

- Пациентов, инфицированных 5-м или 6-м генотипом HCV, можно лечить комбинацией софосбувира ежесуточно (400 мг) и даклатасвира ежесуточно (60 мг) без IFN в течение 12 нед (IB).
- На основании данных о применении других комбинаций пациентам с ЦП рекомендуется дополнительное назначение рибавирина ежесуточно в дозе в зависимости от массы тела (1000 или 1200 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг или ≥75 кг соответственно). При наличии противопоказаний к применению рибавирина следует рассматривать возможность продления лечения до 24 нед (IB).

Как осуществляется мониторинг эффективности лечения?

Для мониторинга уровней РНК HCV во время и после лечения следует использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с нижним порогом определения <15 МЕ/мл (IA).

- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 нед, уровень РНК HCV следует измерять в начале лечения, на 4-й неделе и 12-й неделе (конец лечения) и через 12 или 24 нед после окончания терапии (IIA).
- У пациентов, получавших тройную комбинацию PegIFN-α, рибавирина и симепревира (12 нед + 12 или 36 нед PegIFN-α и рибавирина по отдельности), уровень РНК HCV следует измерять в начале лечения, на 4-й неделе, 12-й неделе, 24-й неделе (конец лечения у ранее не получавших лечения и пациентов с предыдущим рецидивом), на 48-й неделе (конец лечения при частичном и нулевом ответе в анамнезе) и через 12 или 24 нед после окончания терапии (IIA).
- У пациентов, получавших лечение без IFN, уровень РНК HCV следует измерять в начале исследования, на 2-й неделе (оценка соблюдения), 4-й неделе, 12-й или 24-й неделе (в конце лечения у пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 нед соответственно) и через 12 или 24 нед после окончания терапии (IIA).

Важное значение имеет отсутствие необходимости корректировки дозы софосбувира и ледипасвира или даклатасвира у пациентов даже с тяжелым поражением печени (по шкале Чайлд-Пью), что подтверждает безопасность этого варианта лечения (IIB).

Обязательным, особенно у пациентов с вирусными ЦП, является проведение мониторинга лекарственных взаимодействий. По возможности следует приостановить назначение сопутствующих препаратов на период лечения, хотя это и не всегда является возможным, или заменить взаимодействующий сопутствующий препарат на альтернативный, обладающий меньшим потенциалом взаимодействия (IB).

Необходимо учитывать риски лекарственных взаимодействий. К препаратам с потенциальным взаимодействием, при использовании которых может потребоваться коррекция дозы, относятся: антиаритмические препараты (амиодарон, дигоксин, флекаинид в комбинации с симепревиром; амиодарон – не должен использоваться при назначении даклатасвира, софосбувира и фиксированной комбинации софосбувира и ледипасвира); антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты (клопидогрель, дабигатран в комбинации с симепревиром и даклатасвиром; дабигатран не должен использоваться при назначении фиксированной комбинации софосбувира и ледипасвира). Следует подчеркнуть, что назначение варфарина не сопровождается значимыми лекарственными взаимодействиями. Среди β-блокаторов доказано взаимодействие бисопролола с симепревиром, в то время как группа антагонистов кальциевых каналов имеет потенциальные риски взаимодействия, требующие коррекции: амлодипин, дилтиазем с симепревиром, даклатасвиром и комбинация софосбувира и ледипасвира, а нифедепин только с симепревиром, даклатасвиром. Среди антигипертензивных препаратов алискирен вступает во взаимодействие с симепревиром, даклатасвиром и комбинацией софосбувира и ледипасвира, а доксазазин не рекомендуется сочетать с симепревиром. Статинотерапию на период проведения противовирусной терапии ЦП следует отменить, так как аторва-, лова-, питава-, права-, розува- и симвастатин имеют клинически значимые риски взаимодействия. От использования антипсихотических препаратов (арипипразол, клозапин, галоперидол, кветиалин, рисперидон) следует воздержаться.

По окончании терапии вирусного ЦП повторное определение уровней аланинаминотрансферазы и РНК HCV необходимо провести через 48 нед после лечения, а также при наличии выраженного фиброза (F3), несмотря на достижение УВО, обязательным является ультразвуковое обследование на предмет ГЦК каждые 6 мес (IB).

Несомненно, наличие ПГ, ВРВ требует использования протокола (руководства) по ведению пациентов с ПГ и ВРВ, даже при наличии низкого риска после достижения УВО, хотя подобные случаи встречаются редко.

В руководстве EASL (2015) отдельную категорию составляют пациенты с тяжелыми поражениями печени, которые относятся к одной из 2 групп:

- 1-я группа – пациенты с декомпенсированным ЦП без показаний к трансплантации печени. Такие пациенты с ЦП (класс В и С по шкале Чайлд-Пью, до 12 баллов), не ожидающие трансплантации печени и не имеющие сопутствующих заболеваний, угрожающих их жизни, могут получать лечение комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 16-20 нед (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира (все генотипы) с рибавирином в дозе в зависимости от массы тела, в течение 12 нед (IB);
- 2-я группа – пациенты с декомпенсированным ЦП и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой его переносимостью.

Этой группе пациентов следует назначать комбинацию софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацию софосбувира и даклатасвира (все генотипы) в течение 24 нед без рибавирина (IB).

Учитывая высокую заболеваемость HCV-инфекцией в начале 1980-х гг., в ближайшие десятилетия предполагается увеличение частоты ЦП в исходе вирусного С гепатита, а также смертности вследствие ГЦК. При этом результаты недавно опубликованного моделирования позволяют предположить, что широкое использование схем противовирусной терапии будет способствовать снижению к 2021 г. кумулятивной заболеваемости, ассоциированной с генотипом 1 HCV, на 17,7%, а смертности – на 9,7% [7]. Следует также учитывать то, что своевременность принятия клинического решения в отношении этиотропного лечения пациента с вирусным ЦП предопределяет не только прогноз, но и влияет на уровень смертности у этой категории пациентов.

Возлагаем большие надежды на то, что активная терапевтическая стратегия, направленная на элиминацию вируса С у больных с ЦП, с адекватной оценкой эффективности и безопасности этиотропной терапии позволит значительно уменьшить долю HCV в статистике тяжелых исходов заболеваний печени в XXI веке, сохранит и продлит жизнь многим пациентам.

Литература

1. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story // Gut 2015, http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306842, pii: gutjnl-2014-306842
2. Marra F., Tacke F. Roles for chemokines in liver disease // Gastroenterology 2014; 147: 577-594.
3. Mann D.A. Epigenetics in liver disease // Hepatology, 2014; 60: 1418-1425.
4. Tschumperlin D.J. Fibroblasts and the ground they walk on. Physiology (Bethesda) 2013; 28: 380-390.
5. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G., Ronchi G., Donato M.F., Paradis V. et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis // Hepatology, 2012; 56: 532-543.
6. Mehal W.Z., Schuppan D. Antifibrotic therapies: Moving towards clinical translation // Semin Liver Dis, 2015.
7. The Burden of Liver Disease in Europe: A review of Available Epidemiological Data [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.easl.eu/assets/application/files/54ae845caec619f_ file.pdf.
8. EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection // J. of Hepatology. – 2013.
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2015 / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199-236.
10. AASLD, IDSA & IAS-USA Announce New Hepatitis C. Treating Hepatitis C. Now Available at HCVguidelines.org Launched in January 29, 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://hcvguidelines.org.

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний

* у складі антихелікобактерної терапії

НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

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

Література: 1. Лазебник Л.Б. и соавт.VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2 (138): 3-21. 2. Malfeitheiner P. et al. Gut 2016; 0:1-25. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Де-Нол® www.drlz.com.ua

Склад лікарського засобу: *діюча речовина:* вісмуту субцитрат колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi_2O_3, який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату; *допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, повідон, калію полакрилін, макрогол 6000, магнію стеарат, гіпромелоза. **Лікарська форма**. Таблетки, плівковою вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника**. Астеллас Фарма Юроп Б.В./Astellas Pharma Europe B. V. ***Хогемат*** 2, 7942 ДЖ ***Меппел***, Нідерланди/Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands. **Фармакотерапевтична група**. **Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат**. Код АТС А02В Х05.У кислому середовищі шлунка препарат утворює на поверхні виразок і ерозій захисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину Е2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Препарат має бактерицидну активність щодо *Helicobacter pylori*.Препарат практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту; лише незначна кількість активної речовини надходить у кров та екскретується із сечею, при цьому концентрація вісмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. **Показання для застосування**. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинені *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Належні заходи безпеки при застосуванні**. Можлива зміна забарвлення калу у чорний колір, у такому разі потрібно звернутися за консультацією до лікаря. Не слід приймати антацидні препарати та вживати молоко за півгодини до і через півгодини після прийому препарату, оскільки наявний шлунковий сік потрібен для формування захисного шару. Тривале застосування сполук вісмуту не рекомендується через виникнення у рідкісних випадках енцефалопатії. При дотриманні рекомендованого режиму прийому препарату ризик виникнення цього побічного ефекту дуже малий, однак протягом прийому цього препарату не рекомендується приймати інші препарати, що містять вісмут. **Особливі застереження**. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* Не рекомендовано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Немає даних про вплив Де-Нолу® на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Однак подібний вплив Де-Нолу® малоймовірний. Діти. Де-Нол® можна застосовувати дітям віком від 4 років. **Спосіб застосування та дози**. **Дорослим і дітям віком від 14 років призначати по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу.** Дітям віком від 8 до 14 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітям віком від 4 до 8 років призначати у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування – 4-8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: При квадритерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нола® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, лансзапразолом, рабепразолом, пантопразолом або езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії – 10-14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом®: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз – перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® – до 6 тижнів (максимум – 8 тижнів). **Передозування**. Трапляється у разі частого прийому великих доз препарату та може проявлятися через 10 днів симптомами, характерними для ниркової недостатності (підвищення рівня вісмуту у плазмі крові). Отруєння димеркаптосукциновою і димеркаптопропаносульфоновой кислотою є, як відомо, симптомами, що викликають гостре або хронічне передозування вісмуту. Лікування полягає у промиванні шлунка з наступним прийомом доз активованого вугілля та осмотичних проносних засобів. Абсорбція вісмуту як додаткове лікування необов'язкова. При супутніх тяжких захворюваннях нирок слід проводити гемодіаліз. **Побічні ефекти**. *Дуже часто (> 10 %) З боку травного тракту:* випорожнення чорного кольору. *Нечасто (> 0,1 %, < 1 %) З боку травного тракту:* нудота, блювання, запор, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. *Частота невідома:* З боку імунної системи: анафілактична реакція. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ніяких інших ліків, їжі або напоїв, антацидів молока, фруктів або фруктових соків не слід споживати за півгодини до або після прийому Де-Нолу®, так як вони можуть змінювати його дію. Зменшує всмоктування тетрациклінів; одночасне застосування препаратів, що містять вісмут (вікаліну, вікаїру, ротеру), підвищує ризик надмірного збільшення концентрації вісмуту у крові. **Фармацевтичні характеристики. Основні фізико-хімічні властивості.** Таблетки круглі, двоопуклі, білого з кремовим відтінком кольору, з написом "gbr 152" з одного боку та знаком компанії - з іншого. Термін придатності. 4 роки. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Умови зберігання**. Зберігати при температурі не вище 25° С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 8 таблеток у блістері; по 7 або 14 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску**. Без рецепта. Дата останнього перегляду**.** 28.10.13У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу: 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.:044 490 68 25, факс.: 044 490 68 26.

Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Існують протипоказання. **Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.drlz.com.ua**

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах

ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

DNL/2017/0011/UA/Sep/Logos

astellas

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, **Т.Ю. Юзвенко**, д. мед. н., Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **Т.Л. Чеверда**, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени

С.М. Ткач

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) отмечается у трети всего населения и двух третьих пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Наиболее опасная ее форма, известная как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризуется некрозом гепатоцитов, воспалением и зачастую фиброзом. Наличие фиброза свидетельствует о прогрессирующем течении и может приводить к развитию цирроза печени.

Наряду с ожирением, достигшим в XXI веке масштабов пандемии, увеличивается и заболеваемость НАЖБП, характеризующейся печеночным стеатозом, инсулинорезистентностью и часто сопутствующим преддиабетом или диабетом [7]. Клинически значимой более тяжелой формой НАЖБП, ассоциирующейся с дольковым воспалением, некрозом гепатоцитов и зачастую с фиброзом, является НАСГ и формирующиеся на его фоне фиброз и цирроз печени, который является второй по частоте причиной трансплантации печени в США [30, 44, 59].

Фактическая распространенность НАЖБП точно не известна в связи с отсутствием высоконадежных неинвазивных диагностических анализов крови и визуализирующих методов. В исследованиях с использованием магнитно-резонансной томографии и спектроскопии заболеваемость НАЖБП среди населения в целом составила 34%, хотя была гораздо выше у пациентов с ожирением [58]. Даже при нормальных значениях печеночных трансаминаз наличие сахарного диабета (СД) 2 типа дополнительно увеличивает риск развития НАСГ у пациентов с ожирением, хотя достоверных данных об его истинной распространенности нет. В сравнительно небольшом исследовании 103 пациентов с СД 2 типа и нормальными значениями трансаминаз частота НАЖБП составила 50%, причем более чем у половины из них был выявлен НАСГ [41, 42]. В большом популяционном исследовании с участием 3041 субъекта среднего возраста из Роттердама, которым поводился ультразвуковой скрининг и транзиторная эластография, было показано, что 17,2% пациентов с СД 2 типа имели выраженный фиброз печени [25]. Это очень тревожный факт, поскольку повышенная заболеваемость и смертность при НАСГ от цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и кардиоваскулярных заболеваний тесно связаны с тяжестью фиброза печени.

Краеугольным камнем профилактики и лечения НАСГ остается модификация образа жизни. Гистологическое улучшение при НАСГ прямо пропорционально количеству потерянного веса. Потеря ~5% общей массы тела может улучшить метаболические расстройства, однако для значимого воздействия на НАСГ необходимо снижение веса на ≥7-10%. Снижение массы тела менее 5% приводит лишь к незначительному уменьшению содержания жира в печени, тогда как потеря веса на 7-10% связана со значимым (на 40-80%) уменьшением количества печеночного жира, некроза гепатоцитов и воспаления [6, 19, 56]. Средства для снижения массы тела специфического воздействия на печень не оказывают, тем не менее они помогают в потере веса и вторично снижают активность НАСГ [29, 33, 57]. Бариатрическая хирургия улучшает метаболические и гистологические нарушения у пациентов с НАСГ прямо пропорционально количеству потерянного веса и может приводить к разрешению гистологических проявлений у 70-90% пациентов. При этом фиброз печени подвергается обратному развитию в 30-50% случаев [26, 29].

Фармакотерапия

Поскольку большинство пациентов испытывают затруднения в потере веса, зачастую возникает необходимость в использовании целенаправленной фармакотерапии. Лечение НАЖБП включает в себя активное управление факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и СД) и специфическое лечение НАСГ. В настоящее время нет ни одного препарата для лечения НАСГ, утвержденного и рекомендованного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Тем не менее большое число фармакологических агентов сейчас находятся в стадии углубленных клинических исследований. Обзор этих препаратов представлен ниже.

Антиоксиданты и пищевые добавки

Считается, что эти препараты уменьшают оксидативный стресс в гепатоцитах у пациентов с активным стеатогепатитом, хотя точный механизм их действия точно не определен. За исключением витамина Е, для многих из этих соединений не проводились крупномасштабные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) на людях.

Витамин Е

Витамин Е является антиоксидантом, который, предположительно, воздействует на различные факторы, включая трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFβ1), рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs) и несколько генов, регулирующих апоптоз [44, 58]. В двух РКИ сообщалось о гистологических результатах лечения НАСГ у взрослых и детей [27, 47]. У взрослых с НАСГ применение витамина Е в дозе 800 МЕ/сут в течение 96 недель приводило к значительному улучшению гистологической картины, однако разрешение НАСГ не достигло статистической значимости. У педиатрических пациентов с НАСГ применение витамина Е сопровождалось уменьшением баллонной дегенерации гепатоцитов [27]. Хотя доза витамина Е (800 МЕ/сут), используемая в этих исследованиях, в общем показала свою безопасность, его долгосрочная безопасность и эффективность при НАСГ пока окончательно не установлены. Также не проводилось его изучение у пациентов с СД 2 типа, выраженным поражением печени или циррозом. Большое беспокойство в отношении безопасности при длительном приеме витамина Е вызывает повышение риска развития геморрагического инсульта и рака простаты [24].

Селен

У пациентов с НАСГ повышены маркеры оксидативного стресса плазмы крови, которые обратно пропорционально связаны с количеством поступающих с пищей антиоксидантов, таких как витамин Е, витамин С и селен. Также было отмечено, что уровень селена в волосах у пациентов с НАСГ был ниже, чем у пациентов с простым стеатозом [37]. В эксперименте на мышах диета с обогащенными селеном пробиотиками оказывала гепатопротективное действие в отличие от диеты с высоким содержанием жира, а также улучшала гистологическую картину печени [36]. Вопрос, сохраняют ли данные наблюдения значимость для людей, требует уточнения, поскольку РКИ у пациентов с НАСГ не проводились.

Бетаин

Бетаин представляет собой побочный продукт переработки сахарной свеклы, также он является антиоксидантом и широко используется в лечении НАЖБП/НАСГ, главным образом в виде пищевых добавок. Считается, что он уменьшает уровень S-аденозилгомоцистеина, предотвращая таким образом повышение гомоцистеина. Несмотря на то, что бетаин доказал свою эффективность в лечении стеатоза на нескольких животных моделях, монотерапия бетаином не показала положительных результатов в отношении НАЖБП/НАСГ в РКИ у людей [1, 23]. FDA пока не рекомендует бетаин в качестве специфического лечения пациентов с НАСГ.

Аминокислоты с разветвленной цепью

Три незаменимых аминокислоты с разветвленной цепью (АРЦ) – лейцин, L-изолейцин и L-валин – содержатся в пищевых добавках. Предполагается их значительное участие в регуляции метаболизма глюкозы и липидов. АРЦ необходимы для быстрого промежуточного переноса углеродных субстратов с целью окисления в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот. Сывороточный уровень АРЦ повышается при инсулинорезистентности и СД 2 типа и снижается при потере веса в результате бариатрических операций. Исследования на мышах показали, что назначение пищевых добавок, обогащенных АРЦ, может приостановить прогрессирование НАСГ за счет уменьшения оксидативного стресса, прежде всего, путем подавления стресса эндоплазматического ретикулума. Аналогично диета с высоким содержанием белка по сравнению с диетой с высоким содержанием жира уменьшает стеатоз, выраженность которого обратно пропорциональна содержанию в печени производных АРЦ. Предполагается, что полученные из валина АРЦ являются антистеатозным медиатором высокобелковых диет [15, 53].

Антигипергликемические средства

Метформин

Метформин – это инсулиносенситайзер, применяемый в качестве терапии 1 линии при лечении СД 2 типа. В ранних неконтролируемых исследованиях метформина у пациентов с НАЖБП было указано на гистологическое улучшение, однако в большей степени это было связано с сопутствующей потерей веса, чем с действием самого препарата [31]. Эти данные были подтверждены в более поздних исследованиях и обобщены в нескольких метаанализах [43]. В целом, при лечении НАСГ метформин неэффективен, но применим в качестве терапии 1 линии при сопутствующем СД 2 типа.

Терапия, основанная на инкретинах

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) стали привлекательным терапевтическим вариантом у пациентов с НАСГ и ожирением и/или СД 2 типа, учитывая их способность влиять на снижение массы тела и уменьшение уровня глюкозы в крови. Они не подвергаются

быстрой инактивации циркулирующей дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), что способствует повышению секреции инсулина, снижению постпрандиального уровня глюкагона и потере веса путем воздействия на центральную нервную систему [57].

Некоторые РКИ показали потенциальные преимущества агонистов рецептора ГПП-1 у пациентов с СД. В метаанализе 6 рандомизированных клинических испытаний значительное снижение сывороточных трансаминаз и стеатоза печени наблюдалось при приеме повышенных доз лираглутида (1,8 мг), а эффект был тесно связан со снижением показателя массы тела [3]. В наиболее успешном на сегодняшний день исследовании существенное гистологическое улучшение наблюдалось у 52 пациентов с НАСГ, получавших лираглутид в дозе 1,8 мг в день в течение 48 недель. Разрешение НАСГ имело место у 39% пациентов, принимавших лираглутид по сравнению с 9% в группе плацебо, и только у незначительного числа пациентов, принимавших лираглутид, наблюдалось прогрессирование фиброза печени [4]. Лечение приводило к значительному снижению массы тела и улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа (около одной трети).

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Эта группа веществ вызывает снижение уровня глюкозы, главным образом, блокируя ДПП-4, которая разрушает ГПП-1. Несмотря на это, их эффективность в отношении НАЖБП/НАСГ не была тщательно изучена, хотя имеются данные о положительных результатах при исследовании экспериментальных моделей диабета у мышей [50]. В небольших клинических исследованиях с ситаглиптином сообщалось о снижении уровня аланинаминотрансферазы в плазме [23]. Лечение видаглиптином в течение 6 мес также приводило к умеренному снижению сывороточных трансаминаз и стеатоза печени (от 7,3 до 5,3%) [32].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Эти вещества препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, заметно снижая уровень глюкозы в плазме. Их прием приводит к небольшому снижению массы тела, вероятно, в результате потери калорий на фоне глюкозурии. Интерес к данной группе препаратов возник благодаря исследованию их эффективности при стеатогепатите у животных [20]. В результате лечения канаглифлозином или дапаглифлозином уменьшается уровень сывороточных аминотрансфераз, хотя исследования, определяющие их влияние на гистологию печени, не проводились [5]. Имеются также данные о снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что представляет интерес в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП [6].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы модулируют фактор транскрипции PPAR-γ, который значительно влияет на эффекты инсулина, метаболизм глюкозы, воспаление и биологию адипоцитов [51]. Многие из этих эффектов связаны с большим количеством рецепторов PPAR-γ в жировой ткани. Однако они также присутствуют и в других тканях, вовлеченных в метаболизм глюкозы и липидов, например печени. Лечение НАСГ пиоглитазоном зачастую сопровождается увеличением уровня адипонектина плазмы и повышением чувствительности к инсулину в жировой ткани, печени и скелетных мышцах [10]. Тиазолидиндионы предотвращают прогрессирование СД 2 типа у пациентов с преддиабетом [12]. Этот эффект, возможно, связан с их способностью уменьшать стеатоз печени.

Недавнее долгосрочное исследование 101 пациента с СД 2 типа и НАСГ подтвердило безопасность и эффективность пиоглитазона при таком сочетании [10]. Пиоглитазон улучшал чувствительность к инсулину в жировой ткани, печени и мышцах, как и гистологическую картину при последовательных биопсиях печени через 18 и 36 мес. Следует отметить, что средние показатели фиброза улучшились по сравнению с плацебо, что свидетельствует о влиянии на фиброгенез и способности пиоглитазона изменять естественное течение заболевания. Лечение в течение более 3 лет было в целом безопасным, несмотря на прибавку в весе ~3 кг, что не требовало прекращения лечения ни у кого из пациентов. Иногда увеличение веса происходит в результате задержки жидкости. В редких случаях может развиваться застойная сердечная недостаточность, когда лечение проводится у пациентов с недиагностированной диастолической дисфункцией или застойной сердечной недостаточностью в анамнезе. Иногда может возникать потеря костной массы у женщин, что следует контролировать. Недавнее долгосрочное проспективное исследование не подтвердило связи между приемом пиоглитазона и раком мочевого пузыря, в то же время в ряде исследований сообщалось об уменьшении спектра злокачественных опухолей при его использовании [6, 29].

Гиполипидемические средства

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Существует давняя убежденность в том, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты способны редуцировать стеатоз печени и уменьшать провоспалительные реакции при НАЖБП/НАСГ за счет активации PPARs и повышения регуляции некоторых генов, участвующих в окислении жирных кислот. Это представление было подтверждено небольшими, неконтролируемыми исследованиями, в которых сообщалось о снижении сывороточных трансаминаз и стеатоза печени [11]. Однако недавние более крупные РКИ были в целом отрицательными и не показали значительной роли омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в лечении НАСГ [38, 48, 49].

Лекарственные средства, снижающие уровень холестерина: статины, эзетимиб и колесевелам

Большинство исследований препаратов, влияющих на метаболизм холестерина, таких как статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) или эзетимиб (ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике) были невысокого качества и не проводились непосредственно у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ [14, 33]. Хотя некоторые небольшие краткосрочные исследования и указывали на снижение уровня трансаминаз либо на обратное развитие стеатоза, большинство из них не описывали гистологию печени. Существует согласованное мнение, что статины не улучшают гистологию при НАСГ, но могут безопасно назначаться для уменьшения сердечно-сосудистых рисков [7, 8]. В небольших открытых исследованиях эзетимиба также сообщалось о снижении уровня трансаминаз и стеатоза печени при отсутствии влияния на фиброз [9, 13, 60]. В японских руководствах по лечению НАСГ 2015 года в качестве возможного лечения гиперхолестеринемии при НАЖБП (уровень С) рекомендован эзетимиб, хотя в целом маловероятно, что он оказывает значительное воздействие на гистологию печени при НАСГ. В заключение необходимо отметить, что ни ниацин, ни колесевелам не влияют на снижение стеатоза печени при НАЖБП [16].

Агонисты рецепторов активаторов пролиферации пероксисом альфа (PPAR-α): фибраты

В моделях на мышах с НАСГ активация PPAR-α оказывает противовоспалительный эффект и может применяться на различных стадиях НАЖБП. Активация PPAR-α снижает уровень триглицеридов в плазме и увеличивает количество холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) посредством различных механизмов, включающих усиление бета-окисления, активацию липопротеинлипазы, модуляцию липогенеза в печени и стимуляцию синтеза основных компонентов липопротеинов высокой плотности – аполипопротеинов AI и AII. Однако, несмотря на их многочисленные влияния на метаболизм липидов, они не улучшают чувствительность к инсулину в жировой ткани, печени или скелетных мышцах [6].

Отличительной чертой дислипидемии, связанной с НАЖБП/НАСГ, является высокий уровень триглицеридов в плазме в сочетании с низкой концентрацией ХС ЛПВП и увеличение количества аполипопротеина В и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В последнее время стало очевидно, что липидный профиль, который обычно измеряется в клинике, не учитывает нарушения обмена липопротеинов у пациентов с НАЖБП, у которых аполипопротеин В в плазме повышен по сравнению с аполипопротеином AI, а ЛПНП имеют меньший размер частиц независимо от наличия ожирения или тяжести стеатогепатита. Активация печеночных PPAR-α-зависимых механизмов фенофибратом при добавлении к статинам уменьшает выраженность сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 типа, у которых уровень триглицеридов плазмы >200 мг/дл и снижен уровень ХС ЛПВП. Несколько исследований с фенофибратом у пациентов с НАЖБП, используемым самостоятельно или вместе со статинами, в целом показали отсутствие влияния на улучшение чувствительности к инсулину в печени, снижение уровня трансаминаз, уменьшение содержания триглицеридов в печени и улучшение гистологии печени при НАСГ [17]. По сравнению с исследованиями на животных, когда активация PPAR-α способствовала снижению выраженности стеатогепатита и даже фиброза печени, отсутствие эффективности фибратов у людей может быть связано с более низкой активностью агонистов PPAR-α, используемых для клинических испытаний. Новый селективный агонист PPAR-α (K-877), который показывает более эффективное снижение уровня триглицеридов, чем фенофибрат, сейчас находится в фазе 2 клинических испытаний. У 423 пациентов с гипертриглицеридемией он значительно уменьшал уровень печеночных ферментов при добавлении к статину, что является многообещающим наблюдением и заслуживает дальнейшего изучения в лечении НАЖБП/НАСГ.

Двойные агонисты рецепторов активаторов пролиферации пероксисом (α/γ и α/δ)

Некоторые PPAR-α/γ (мураглитазар, тезаглитазар, рагаглитазар) были исследованы в клинических испытаниях при лечении СД 2 типа, но ни один из препаратов не прошел дальше фазы 3 из-за повышенного риска развития сердечно-сосудистых нарушений, увеличения массы тела и отеков. Следует отметить, что ни один из этих препаратов не разрабатывался для лечения НАСГ и даже не проходил испытания с этой целью.

Напротив, к элафибранору (GFT505), двойному агонисту PPAR с активностью α и δ, проявляется активный интерес, связанный с его применением при НАСГ [6]. Это средство сочетает эффекты PPAR-α, которые в первую очередь повышают метаболизм липидов (т.е. активируют транспорт жирных кислот в печени, окисление и повышение уровня ЛПВП), с эффектами PPAR-δ, которые больше направлены на гомеостаз глюкозы за счет повышения чувствительности к инсулину и торможения образования глюкозы в печени. На моделях грызунов с НАСГ элафибранор уменьшает накопление триглицеридов в печени, воспаление гепатоцитов и фиброгенез [52]. В фазе 2 РКИ у пациентов со смешанной дислипидемией, ожирением и/или преддиабетом элафибранор улучшал атерогенную дислипидемию, как наблюдалось ранее при активации PPAR-α, но с более выраженным влиянием на метаболизм глюкозы и уровни трансаминаз [6, 29].

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Пентоксифиллин представляет собой неселективный ингибитор фосфодиэстеразы, уменьшающий при НАСГ действие такого провоспалительного медиатора, как фактор некроза опухоли.

Продолжение на стр. 62.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, **Т.Ю. Юзвенко**, д. мед. н., Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины;
Т.Л. Чеверда, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени

Продолжение. Начало на стр. 60.

В двух небольших исследованиях с парными биопсиями печени у пациентов с НАСГ одно исследование было отрицательным, тогда как в другом наблюдалось улучшение стеатоза, долькового воспаления и фиброза (улучшение у 7 из 20 пациентов) [61]. Совсем недавно, несмотря на подающие надежды доклинические исследования, в фазе 2 РКИ новый ингибитор фосфодиэстеразы-4 ASP9831 не повлиял ни на уровни трансаминаз, ни на биомаркеры воспаления, подвергая сомнению будущее использование такого подхода при НАСГ [54].

Препараты желчных кислот / агонисты фарнезоидного рецептора

Урсодезоксихолевая кислота

Несмотря на то, что начальные небольшие исследования с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) показали снижение уровня трансаминаз и стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, крупное РКИ не выявило гистологического улучшения по сравнению с плацебо после 2-летней терапии УДХК пациентов с НАСГ [28]. Поэтому руководства не рекомендуют использование препаратов УДХК для лечения НАСГ [7, 8].

Арамхол

В фазе 2 РКИ конъюгат жирной кислоты и желчной кислоты 3β-арахидил-амидо, 7α-12α-дигидрокси, 5β-холановая кислота (Арамхол) умеренно снижал (приблизительно на 10%) содержание триглицеридов в печени у пациентов с НАСГ спустя 3 мес применения [46]. Препарат с более высокой дозировкой в настоящее время проходит испытание (Clinicaltrials.gov NCT02279524).

Обетихолевая кислота

Обетихолевая кислота представляет собой синтетический агонист фарнезоидного Х-рецептора (ФХР), важнейшего ядерного рецептора, регулирующего гомеостаз желчных кислот, глюкозы и холестерина. Исследования на животных продемонстрировали, что обетихолевая кислота изменяет печеночную экспрессию многих генов, связанных с активностью ФХР. На животных моделях с НАЖБП/НАСГ обетихолевая кислота продемонстрировала повышение чувствительности печени к инсулину и снижение глюконеогенеза, улучшение стеатоза печени, воспаления и фиброза [6, 29]. В недавнем многоцентровом РКИ (FLINT) Tetri и соавт. изучали эффективность обетихолевой кислоты (25 мг/день) по сравнению с плацебо у пациентов с НАСГ [35]. Лечение обетихолевой кислотой уменьшало стеатоз, баллонную дегенерацию гепатоцитов, дольковое воспаление у 46% по сравнению с 21% пациентов в группе плацебо (p=0,0002) и уменьшало фиброз на 35% по сравнению с 19% в группе плацебо (p=0,004). Определенное разочарование вызывает то, что разрешение НАСГ не было достигнуто у значительной части пациентов (только 22% в группе обетихолевой кислоты по сравнению с 13% в группе плацебо, p=0,08). Некоторые из общих побочных эффектов, о которых сообщалось в связи с использованием обетихолевой кислоты, включали зуд (у трети пациентов) и неблагоприятный холестериновый профиль в сыворотке крови (повышение ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП), что вызывает обеспокоенность в отношении долгосрочных рисков развития сердечно-сосудистых событий и подвергает сомнению использование этого препарата в будущем. В настоящее время проводится крупное многоцентровое исследование для определения долговременной безопасности и эффективности обетихолевой кислоты при НАСГ.

Лекарственные средства для снижения веса

Орлистат, ингибитор панкреатической липазы, доступен как в виде безрецептурного препарата (60 мг), так и рецептурного (120 мг). Он не имеет специфических лечебных эффектов, но при НАСГ способствует снижению уровня трансаминаз и резистентности к инсулину, а также улучшает гистологию печени пропорционально величине потерянного веса [19]. При стратификации в соответствии со снижением веса у пациентов, потерявших 9% и более массы тела (n=16), уменьшался стеатоз печени, баллонная дегенерация и воспаление (p<0,001) по сравнению с теми, кому не удалось этого достичь (n=25). В других исследованиях также сообщается об уменьшении стеатоза печени либо улучшении гистологической картины [21].

Лоркасерин является селективным агонистом рецепторов серотонина 2c (5HT2c) и супрессантом аппетита, который снижает вес приблизительно на 4% за год [18]. При ретроспективном исследовании пациентов с ожирением с наличием или без СД 2 типа на основании объединенных данных, полученных в результате трех крупных РКИ с использованием лоркасерина для снижения веса, сообщается, что лечение лоркасерином в дозе 10 мг/день через 52 недели приводило к умеренному снижению уровня трансаминаз (на 2,4% по сравнению с увеличением до 3% в группе плацебо). Это привело к улучшению профиля кардиоваскулярных рисков у 60% пациентов по сравнению с 40% в группе плацебо [33].

Приблизительно 5% потерю веса через 12 мес можно ожидать у пациентов, получавших терапию налтрексоном/бупропионом [140]. Умеренное снижение уровня трансаминаз наблюдалось у пациентов, потерявших приблизительно 10% массы тела и прошедших курс лечения в течение 56 недель с применением более высоких доз [57]. Об аналогичной потере веса приблизительно на 10% по сравнению с плацебо через 1 год сообщалось при использовании комбинации симпатомиметического амина фентермина и противоэпилептического препарата с длительным высвобождением – топирамата в максимальных дозах (15 мг/92 мг) [2].

Кроме того, высокая доза лираглутида (3 мг в день) была одобрена FDA для лечения ожирения (со снижением веса на 8,5% в течение 56 недель) [40]. Предстоят клинические испытания более высоких доз лираглутида при НАСГ, принимая во внимание то, что в исследовании LEAN лираглутид в дозе 1,8 мг в день демонстрировал многообещающие результаты [4]. Как было рассмотрено выше, положительный эффект при НАСГ следует ожидать от любого из этих препаратов, вызывающих ~10% снижение веса, однако ни один из них не был тщательно исследован в РКИ у пациентов с НАСГ.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

В исследованиях на животных антагонисты рецепторов ангиотензина II улучшают активность фибробластов и фиброз, подавляя активацию звездчатых клеток печени, которые экспрессируют рецепторы к ангиотензину первого типа. Некоторые исследования свидетельствовали об их эффективности у пациентов с гепатитом С, но не при НАСГ [39]. В небольшом пилотном исследовании назначение лосартана (50 мг/день) в течение 48 недель у 7 пациентов с НАСГ привело к снижению циркулирующих маркеров фиброза печени, плазменного уровня TGF-β и уменьшению некротического воспаления в печени и фиброза у четырех пациентов. Другое небольшое РКИ сообщает о нормализации уровня трансаминаз и уменьшении стеатоза через 20 мес по сравнению с исходными при лечении телмисартаном или валсартаном, хотя не было группы больных с плацебо для более точной оценки эффективности лечения [6]. Японские руководства рекомендуют антагонисты рецепторов ангиотензина II для лечения пациентов с НАСГ и сопутствующей гипертензией [58]. Однако в наиболее убедительном на сегодняшний день исследовании 137 пациентов с подтвержденным НАСГ Torres и соавт. не обнаружили никакого дополнительного эффекта от комбинации росиглитазона и лосартана (50 мг/день) по сравнению с монотерапией розиглитазоном [6]. Таким образом, маловероятно, что эта группа препаратов будет применяться для лечения НАСГ.

Современное ведение больных с НАСГ

Краеугольным камнем медицинского ведения НАСГ остается раннее выявление и вмешательство, так как на поздних стадиях заболевания печени успех от лечения менее вероятен. Следует консультировать пациентов в отношении снижения веса и физических упражнений, несмотря на то, что долгосрочный успех от одного только стиля жизни остается неясным [29]. Обнадеживает, однако, что вполне достижимая степень потери веса (≥8-10%) улучшает гистологию печени. Необходимо все же проведение проспективных контролируемых исследований для определения оптимальной стратегии изменения образа жизни, способов улучшения приверженности терапии и долгосрочного эффекта, места новых препаратов для снижения веса и оптимального подхода к бариатрической хирургии у пациентов с НАСГ.

Поскольку значительное число пациентов с НАЖБП/НАСГ имеют также диагноз СД, необходимы более конкретные рекомендации по скринингу пациентов с СД 2 типа, такие же, которые

Таблица. **Ведение пациентов с НАЖБП/НАСГ**

- Скрининг СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний
- Пропагандирование изменения образа жизни у всех пациентов
  - Необходимо по крайней мере ≥7% снижение веса тела для улучшения гистологии печени
- Лечение гипертензии
  - Применение блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как лосартан или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве терапии 1-й линии
  - Избегать назначения препаратов, способствующих увеличению веса (например, бета-блокаторов, если это не необходимо для лечения ишемической болезни сердца)
- Лечение дислипидемии
  - Терапия статинами безопасна и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, не приводя к повышению уровня трансаминаз
  - Возможно применение комбинированной терапии с добавлением фибратов у пациентов с уровнем триглицеридов ≥200 и низкими значениями ХС ЛПВП
- Обеспечение оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа
  - Метформин (терапия 1-й линии)
  - Добавление пиоглитазона на ранней стадии
  - У пациентов с ожирением возможно применение препаратов, способствующих снижению веса, таких как агонисты рецептора ГПП-1 (имеют дополнительное прямое действие на печень) или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- Использование инсулина для снижения избыточного веса (базальный инсулин уменьшает стеатоз с меньшей гипогликемией по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии)
- Лечение НАСГ
  - У пациентов без диабета возможно применение витамина Е, пиоглитазона
  - У пациентов с СД 2 типа возможно применение пиоглитазона и/или лираглутида

в настоящее время существуют для микрососудистых осложнений СД (ретинопатии, нейропатии и нефропатии). Кроме того, поскольку у многих пациентов с СД имеет место НАЖБП, скрининг у таких пациентов должен быть двунаправленным, с проведением в плановом порядке. В контексте лечения СД в будущих исследованиях надо также выяснить роль оптимального гликемического контроля при НАСГ, как это было сделано для микрососудистых осложнений диабета.

Несмотря на успехи в модификации образа жизни, у многих пациентов тем не менее будет эффективным фармакологическое вмешательство на раннем этапе лечения, чтобы остановить прогрессирование заболевания и предупредить осложнения сердечно-сосудистых заболеваний. В таблице приведены обобщенные рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП/НАСГ.

Еще раз подчеркнем, что ни один из рассмотренных выше препаратов не одобрен FDA для лечения НАСГ. Недавние исследования показывают, что продолжительный прием пиоглитазона является безопасным и эффективным и что тиазолидиндионы станут для НАСГ тем же, чем сегодня является метформин для СД 2 типа – терапией 1-й линии и основой для комбинированного лечения. Пиоглитазон также может применяться для лечения стеатогепатита у пациентов без диабета [6, 29]. В дополнение к пиоглитазону лираглутид показал хороший профиль безопасности и эффективности в недавнем клиническом испытании преимущественно у пациентов без диабета [4], но, возможно, он также эффективен и у пациентов с СД 2 типа. В будущих исследованиях необходимо определить роль гликемического контроля при НАСГ, так как это было сделано для микрососудистых осложнений при СД 1 и 2 типов.

Витамин Е (800 мг/день) является одним из вариантов лечения пациентов с подтвержденным НАСГ без диабета [6, 29]. Однако имеется давняя обеспокоенность при его длительном применении относительно рака простаты и сердечно-сосудистых нарушений, кроме того он не был исследован у пациентов с НАСГ и СД 2 типа или циррозом. Статины не должны применяться в качестве специфического лечения НАСГ, но могут использоваться в этой группе пациентов для лечения атерогенной дислипидемии.

Между тем многое еще необходимо сделать для усовершенствования подходов к лечению пациентов с НАСГ со стороны гепатологов и еще больше – среди врачей общей практики и эндокринологов. Результаты недавнего стандартизированного опроса показывают, что в реальной практике ведение пациентов существенно отличается от имеющихся данных и официально опубликованных руководств [45]. К примеру, хотя биопсия печени и является золотым стандартом диагностики НАСГ, используется она недостаточно в связи с ограничением имеющихся средств для лечения. При наличии показаний в повседневной практике витамин Е прописывается только в 70% случаев, а пиоглитазон – только в 14% [10]. Около 25% врачей назначают пиоглитазон или витамин Е при НАСГ без подтверждения биопсией, а метформин применяют так же часто, как и пиоглитазон, несмотря на отсутствие доказательств его эффективности при НАСГ. Эти данные отчетливо указывают на необходимость дополнительного образования специалистов здравоохранения в этой области.

Таким образом, в настоящее время мы находимся в преддверии новой эпохи в ведении НАЖБП, когда повышение информированности, раннее вмешательство и сочетание эффективного изменения образа жизни с фармакологическими подходами радикально изменит течение заболевания.

Литература

1. Abdelmalek M.F., Sanderson S.O., Angulo P., Soldevila-Pico C., Liu C., Peter J. et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. Hepatology 2009; 50: 1818-26.
2. Allison D.B., Gadde K.M., Garvey W.T., Peterson C.A., Schwiers M.L., Najarian T. et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity (Silver Spring) 2012; 20 (2): 330-42.
3. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Rowe I.A., Clausen W.H., Elbrond B., Gough S.C. et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37 (2): 234-42.
4. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016; 387 (10019): 679-90.
5. Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., Bastien A., List J.F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223-33.
6. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism Clinical and Experimental 2016; 65: 1183-1195.
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142 (7): 1592-609.
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55 (6): 2005-23.
9. Chan D.C., Watts G.F., Gan S.K., Ooi E.M., Barrett P.H. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. Diabetes Care 2010; 33: 1134-9.
10. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. et al. Long-term piogltazone treatment for patients with NASH and prediabetes or T2DM: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2016 [in press].
11. Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., Yerian L., Hawkins C., Sargent R. et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2015; 49: 137-44.
12. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011; 364: 1104-15.
13. Enjoji M., Machida K., Kohjima M., Kato M., Kotoh K., Matsunaga K. et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Lipids Health Dis 2010; 9: 29.
14. Eslami L., Merat S., Malekzadeh R., Nasseri-Moghaddam S., Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 12: CD008623.
15. Garcia Caraballo S.C., Comhair T.M., Houten S.M., Dejong C.H., Lamers W.H., Koehler S.E. High-protein diets prevent steatosis and induce hepatic accumulation of monomethyl branched-chain fatty acids. J Nutr Biochem 2014; 25 (12): 1263-74.
16. Fabbrini E., Mohammed B.S., Korenblat K.M., Magkos F., McCrea J., Patterson B.W. et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (6): 2727-35.
17. Fernandez-Miranda C., Perez-Carreras M., Colina F., Lopez-Alonso G., Vargas C., Solis-Herruzo J.A. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2008; 40 (3): 200-5.
18. Fidler M.C., Sanchez M., Raether B., Weissman N.J., Smith S.R., Shanahan W.R. et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (10): 3067-77.
19. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. Hepatology 2009; 49 (1): 80-6.
20. Hayashizaki-Someya Y., Kurosaki E., Takasu T., Mitori H., Yamazaki S., Koide K. et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. Eur J Pharmacol 2015; 754: 19-24.
21. Hussein O., Grosovski M., Schlesinger S., Szvalb S., Assy N. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Dig Dis Sci 2007; 52 (10): 2512-9.
22. Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M., Shirakawa J., Higurashi T., Maeda S. et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. Hepatogastroenterology 2011; 58: 2103-5.
23. Kawakami S., Han K.H., Nakamura Y., Shimada K., Kitano T., Aritsuka T. et al. Effects of dietary supplementation with betaine on a nonalcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2012; 58 (5): 371-5.
24. Klein E.A., Thompson Jr I.M., Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2011; 306: 1549-56.
25. Koehler E.M., Plompen E.P., Schouten J.N., Hansen B.E., Darwish Murad S., Taimr P. et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. Hepatology 2016; 63 (1): 138-47.
26. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J. et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology 2015; 149 (2): 379-88 [quiz e15-6].
27. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P. et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA 2011; 305 (16): 1659-68.
28. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology 2004; 39 (3): 770-8.
29. Lomonaco R., Sunny N.E., Bril F., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. Drugs 2013; 73 (1): 1-14.
30. Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10 (11): 686-90.
31. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., Ricks M., Feld J.J., Borg B.B. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 172-82.
32. Macauley M., Hollingsworth K.G., Smith F.E., Thelwall P.E., Al-Mrabeh A., Schweizer A. et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1578-85.
33. Mehal W.Z., Fain R., Glicklich A., Li Y., Shanahan W., Soliman W. Lorcaserin Improves the NASH Clinical Score in the Majority of High-Risk Patients: a Retrospective Analysis of Three Phase 3 Studies. Hepatology 2014; 61: 427A.
34. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A metaanalysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 79-104.
35. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, nonalcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385: 956-65.
36. Nido S.A., Shituleni S.A., Mengistu B.M., Liu Y., Khan A.Z., Gan F. et al. Effects of selenium-enriched probiotics on lipid metabolism, antioxidative status, histopathological lesions, and related gene expression in mice fed a high-fat diet. Biol Trace Elem Res 2015.
37. Pan D., Huang H. Hair selenium levels in hepatic steatosis patients. Biol Trace Elem Res 2013; 152 (3): 305-9.
38. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A., Cohn J.S., O'Connor H.T., George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2012; 56: 944-51.
39. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment. World J Hepatol 2012; 4 (12): 327-31.
40. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weightmanagement. N Engl J Med 2015; 373 (1): 11-22.
41. Portillo P.Y., Yavuz S., Bril F., Cusi K. Role of insulin resistance and diabetes in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty Liver disease. Curr Hepatol Rep 2014; 13: 159-70.
42. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B. et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2231-8.
43. Ratziu V., Caldwell S., Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. Hepatology 2010; 52: 2206-15.
44. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA 2015; 313: 2263-73.
45. Rinella M.E., Lominadze Z., Loomba R., Charlton M., Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. Therap Adv Gastroenterol 2016; 9 (1): 4-12.
46. Safadi R., Konikoff F.M., Mahamid M., Zelber-Sagi S., Halpern M., Gilat T. et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12 (12): 2085-91 [e1].
47. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362 (18): 1675-85.
48. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., Cummings O.W., Chojkier M. Group E-AS. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology 2014; 147: 377-84.
49. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L. et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the WELCOME study. Hepatology 2014; 60: 1211-21.
50. Shirakawa J., Fujii H., Ohnuma K., Sato K., Ito Y., Kaji M. et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. Diabetes 2011; 60: 1246-57.
51. Soccio R.E., Chen E.R., Lazar M.A. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. Cell Metab 2014; 20: 573-91.
52. Staels B., Rubenstrunk A., Noel B., Rigou G., Delataille P., Millatt L.J. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2013; 58 (6): 1941-52.
53. Tanaka H., Fukahori S., Baba S., Ueno T., Sivakumar R., Yagi M. et al. Branched-chain amino acid-rich supplements containing microelements have antioxidant effects on nonalcoholic steatohepatitis in mice. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014.
54. Van Wagner L.B., Koppe S.W., Brunt E.M., Gottstein J., Gardikiotes K., Green R.M. et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. Ann Hepatol 2011; 10: 277-86.
55. Verbeke L., Farre R., Trebicka J., Komuta M., Roskams T., Klein S. et al. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. Hepatology 2014; 59 (6): 2286-98.
56. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015; 149 (2): 367-78 [e5; quiz e14-5].
57. Winokur A., Halseth A., Dybala C., Lam H., Chen S., Chalasani N. Naltrexone/Bupropion extended release 32 mg/360 mg significantly improves liver enzymes in obese/overweight individuals with elevated liver enzymes. Hepatology 2015; 62: 1268A.
58. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K., Uto H., Ono M., Sumida Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2015; 50 (4): 364-77.
59. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology 2015; 148 (3): 547-55.
60. Yoneda M., Fujita K., Nozaki Y., Endo H., Takahashi H., Hosono K. et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. Hepatol Res 2010; 40 (6): 566-73.
61. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P., Lopez R., Kirwan J.P., Feldstein A.E. et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology 2011; 54: 1610-9.

А.Е. Гриднев, д. мед. н., **Т.Л. Можина,** к. мед. н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Хроническая мезентериальная ишемия: нюансы диагностики и консервативной терапии

А.Е. Гриднев

Хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ) является достаточно редким сосудистым заболеванием, характеризующимся медленным, постепенным началом и неспецифичностью клинической симптоматики, что обусловливает несвоевременную диагностику этой патологии.
В отличие от острой мезентериальной ишемии, развивающейся вследствие эмболии, тромбоза или неокклюзионной ишемии, ХМИ возникает в результате прогрессирующей атеросклеротической обструкции или окклюзии сосудов. Несмотря на значительную распространенность случаев атеросклеротического поражения мезентериальных сосудов в общей популяции, клинические признаки ХМИ могут не проявляться вплоть до терминальной стадии заболевания, что обусловлено формированием экстенсивного коллатерального кровотока (M. Mathur и соавт., 2016).

Распространенность ХМИ в общей популяции относительно невелика, но она значительно возрастает с 6% у 40-летних пациентов до 14% у 60-летних больных, достигая максимума у лиц старше 75 лет – у 18-67% (J. Kolkman и соавт., 2017).

Особенности мезентериального кровообращения

Мезентериальное кровообращение осуществляется посредством трех основных артерий, отходящих от абдоминального отдела аорты: чревного ствола (ЧС), верхней мезентериальной артерии (ВМА) и нижней мезентериальной артерии (НМА). Как правило, ЧС отходит от аорты на высоте Th12-L1 и делится на левую желудочную, селезеночную и общую печеночную артерии. Таким образом ЧС обеспечивает кровоснабжение печени, селезенки, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. ВМА отходит от аорты на 1-2 см ниже ЧС и разделяется на ветви, отходящие к поджелудочной железе, органам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от двенадцатиперстной кишки до селезеночного изгиба ободочной кишки. НМА отходит от аорты на уровне L3, возле места бифуркации подвздошной артерии, и разделяется на ветви, обеспечивающие кровоснабжение толстого кишечника от селезеночного изгиба ободочной кишки до прямой кишки (рис. 1).

Вызывают интерес особенности мезентериального кровообращения, описанные в работе Someya и соавт. (2008). Исследователи установили, что натощак скорость кровотока в ЧС составляет 450 мл/мин, а после приема пищи увеличивается до 700 мл/мин (пиковые значения наблюдаются спустя 10 мин после еды). В ВМА кровоток возрастает в среднем с 400 до 800 мл/мин (пиковые показатели регистрируются через 40 мин) и может сохраняться на таком уровне в течение 3 ч. Ученые утверждают, что увеличение скорости кровотока зависит от объема и характера съеденной пищи: максимальные постпрандиальные пики зафиксированы после приема жирной пищи (белки по сравнению с жирами и углеводами вызывают менее значимые изменения этого показателя).

ЧС, ВМА и НМА обеспечивают адекватное кровоснабжение органов брюшной полости (ОБП), а при возникновении обструкции они способны компенсировать сосудистый дефицит посредством формирования коллатералей. Наиболее часто коллатерали формируются между ВМА и НМА, при этом образуются так называемые арка Риолана (рис. 2) и маргинальная (пристеночная) артерия Драммонда (рис. 3).

Визуализация указанных сосудов по данным ангиографии может свидетельствовать об окклюзии ВМА или НМА.

Панкреатико-дуоденальная дуга является еще одной системой коллатералей, возникающей между ЧС и ВМА (рис. 4).

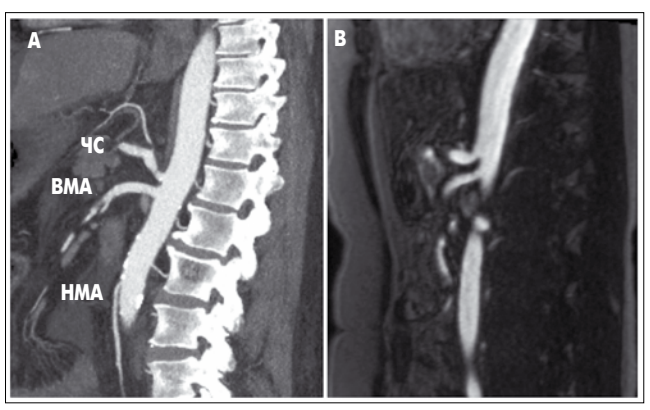

Рис. 1. Мезентериальные ветви аорты.
А – на абдоминальном КТ-скане, выполненном с внутривенным (в/в) контрастированием, визуализируется незначительное сужение ЧС, ВМА и НМА; В – на МРТ живота после в/в введения контраста, содержащего гадолиний, визуализируются неизменные ЧС и ВМА, а НМА не визуализирована (по M. Mathus и соавт., 2016)

У пациентов, перенесших абдоминальное хирургическое вмешательство или эндоваскулярное лечение аневризмы аорты, источники образования коллатерального кровотока могут изменяться: в таких случаях компенсация кровотока осуществляется посредством альтернативных сосудов.

Этиология

Наиболее распространенной причиной стеноза мезентериальных артерий является атеросклеротическое поражение сосудов, менее частой – васкулиты и фибро-мышечная дисплазия (А.В. Азаров, 2017) (табл. 1).

Необходимо упомянуть о синдроме срединной дугообразной связки, при котором это важное анатомическое образование, являющееся частью диафрагмы, во время вдоха или выдоха сдавливает ЧС, уменьшая тем самым приток крови к мезентериальным сосудам и провоцируя развитие ХМИ.

Факторы риска атеросклеротического поражения мезентериальных сосудов хорошо известны: артериальная гипертония, гиперлипидемия, избыточная масса тела, курение.

Клиническая картина

Пациенты с ХМИ – это, как правило, пожилые люди, старше 50 лет, имеющие такую сопутствующую патологию, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД), артериальная гипертония, заболевания почек и/или ассоциированные с ними факторы риска (гиперлипидемия, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни).

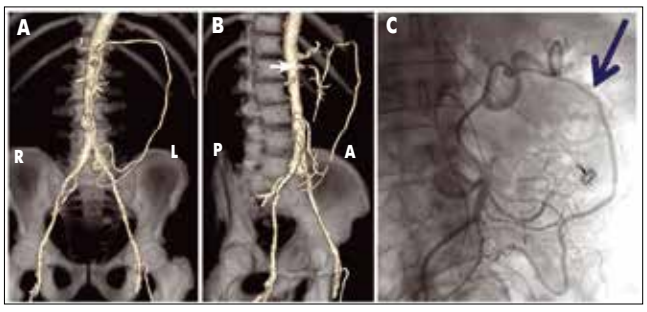

Рис. 2. Коллатеральный кровоток (арка Риолана).
А – на абдоминальном КТ-скане после в/в контрастирования (3D-реконструкция) визуализируется арка Риолана; В – тот же пациент, те же анатомические образования, под другим углом видна окклюзия ВМА (белая стрелка); С – селективная абдоминальная ангиография ВМА у другого пациента. Видна арка Риолана (синяя стрелка) (по M. Mathus и соавт., 2016)

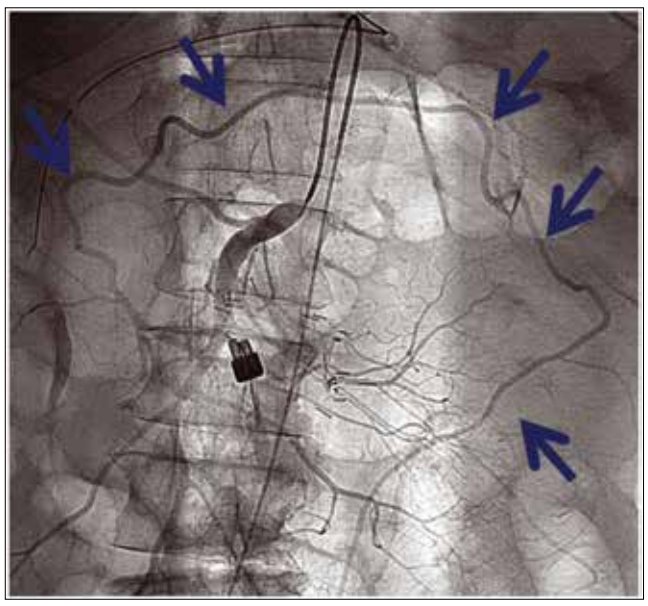

Рис. 3. Коллатеральный кровоток – маргинальная артерия Драммонда. При селективном введении контраста в ВМА визуализируется маргинальная артерия Драммонда, что свидетельствует о высокой степени стеноза НМА (по M. Mathus и соавт., 2016)

Наиболее типичной жалобой больных с ХМИ является спастическая постпрандиальная боль (90% случаев), которая возникает, как правило, сразу после приема пищи и продолжается от 30 мин до 2 ч (уменьшение или увеличение (4-6 ч) продолжительности болевого синдрома нехарактерно для ХМИ). В ряде случаев появление боли провоцируют стресс или физические нагрузки. Интенсивный болевой синдром вынуждает пациентов принимать пищу небольшими порциями, отказаться от жиров, пропускать приемы пищи, что, в конечном итоге, приводит к появлению ситофобии (страха перед едой) и снижению массы тела, мальнутриции. Некоторые пациенты (7-35%) предъявляют жалобы на появление необъяснимой диареи или постпрандиальное вздутие живота, что менее типично для ХМИ и может быть признаком функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, гастропареза.

Клиническая картина заболевания при вовлечении в патологический процесс одного сосуда или поражении нескольких артерий существенно не отличается, за некоторым исключением: при тяжелом многососудистом поражении абдоминальный болевой синдром становится более продолжительным (5-6 ч), нарастает слабость и усиливается диарея. Такие пациенты входят в группу риска по развитию острого инфаркта толстого кишечника. J. Kolkman и соавт. (2017) рекомендуют рассматривать их как больных с неотвратимой острой мезентериальной ишемией (так называемой острой-хронической мезентериальной ишемией).

В ряде случаев ХМИ может протекать «под маской» рецидивирующих гастродуоденальных язв неопределенного генеза или правостороннего колита. У таких пациентов не обнаруживаются признаки инфицирования *Helicobacer pylori*, в анамнезе отсутствуют упоминания о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Проявления хронической ишемии правых отделов толстого кишечника, вызванных стенозом ВМА, иногда очень трудно отличить от таковых при болезни Крона. ХМИ следует заподозрить у пациентов старческого возраста с первые выявленной болезнью Крона.

Указанная клиническая симптоматика не является строго специфичной для ХМИ и может наблюдаться при различных гастроэнтерологических заболеваниях (язвенной

Таблица 1. **Этиология ХМИ**

Органическая патология		Функциональная патология
Врожденная	**Приобретенная**	
Аномалии отхождения, положения сосудов Пороки развития сосудов (аплазия, гипоплазия) Фиброзно-мышечная дисплазия Артериовенозные мальформации	Атеросклероз Неспецифический аортоартериит Постлучевой стеноз Травматические повреждения Расслаивающаяся аневризма нисходящего отдела аорты	Артериоспазм Гипотензия центрального происхождения Гипогликемия Прием некоторых лекарственных препаратов

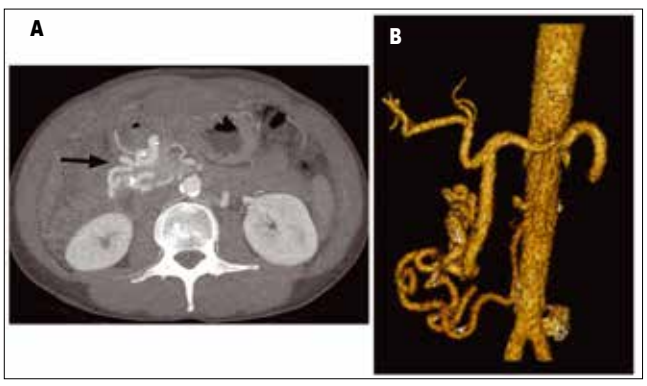

Рис. 4. Коллатеральный кровоток – панкреатико-дуоденальная дуга.
А – на абдоминальном КТ-скане после в/в введения контраста визуализируется выраженный коллатеральный кровоток в области панкреатико-дуоденальных артерий у пациента с окклюзией ЧС; В – КТ-скан (3D-реконструкция) того же пациента с выраженным коллатеральным кровотоком в области панкреатико-дуоденальной дуги (по M. Mathus и соавт., 2016)

болезни, функциональной диспепсии, синдроме раздраженного кишечника, хроническом панкреатите, воспалительных заболеваниях кишечника, неопластическом синдроме). Неспецифичная клиническая картина приводит к поздней диагностике заболевания. По данным J. Kolkman и соавт. (2017), многие пациенты на протяжении 20-25 мес предъявляют «типичные» для ХМИ жалобы, но получают лечение по поводу другой патологии.

Диагностика

Диагностика ХМИ основывается на детализации жалоб пациента, тщательном анализе анамнеза болезни, данных, полученных с использованием современных инструментальных методов исследования.

При сборе жалоб у пациента следует уточнить:
- является ли болевой синдром постпрандиальным или боль возникает сразу после приема пищи;
- снизилась ли масса тела (если да, то обусловлено ли это ситофобией);
- изменилось ли привычное пищевое поведение (уменьшился объем потребляемой пищи, участились приемы пищи, снизилось содержание жиров и т.п.);
- появилась ли диарея неустановленной этиологии.

Наличие жалоб на протяжении длительного периода, а также сопутствующей кардиологической патологии увеличивает вероятность развития ХМИ. Тем не менее изолированное использование анамнеза болезни не позволяет с высокой точностью спрогнозировать наличие у пациента ХМИ.

При аускультации живота примерно у половины больных с ХМИ может быть выявлен систолический шум, определяемый в точке, расположенной посередине линии, условно проведенной от мечевидного отростка до пупка, что соответствует локализации верхней брыжеечной артерии, у них также могут усиливаться кишечные шумы после еды.

Следующим этапом при подозрении на ХМИ является инструментальная оценка анатомии мезентериальных сосудов, в том числе определение степени и природы стеноза (атеросклероз, внешняя компрессия), а также наличия и степени выраженности коллатералей. С этой целью используются дуплексная ультрасонография, компьютерная томография (КТ), магнито-резонансная томография (МРТ), ангиография.

Эксперты Американской коллегии радиологов под руководством I. Oliva (ACR) сформулировали критерии уместности применения инструментальных методов исследования для диагностики ХМИ (табл. 2).

Как правило, обследование больного с подозрением на ХМИ начинается с УЗИ ОБП и дополняется дуплексной ультрасонографией, КТ-ангиографией, МРТ-ангиографией. Современная цифровая обработка и возможность 3D-реконструкции изображения делают КТ чрезвычайно информативным методом исследования, единственным недостатком которого является высокая лучевая нагрузка.

МРТ-ангиография также может использоваться при диагностике ХМИ, однако эффективность данной методики зависит от применения контрастных веществ; их использование (желательно использование гадолиний-содержащих препаратов) позволяет повысить чувствительность и специфичность исследования в обнаружении патологии проксимальных мезентериальных сосудов почти до >90%.

Селективная мезентериальная ангиография остается золотым стандартом диагностики ХМИ, особенно при поражении дистальных сосудов или планировании одновременного эндоваскулярного вмешательства.

Ранее широко использовались алиментарные провокационные пробы, основанные на тесной взаимосвязи болевого синдрома и приема пищи, а также провокационные пробы с физической нагрузкой или лекарственными средствами (вазоспастическими препаратами), провоцировавшими развитие абдоминального ишемического синдрома. В настоящее время эти функциональные пробы используются достаточно редко.

Таблица 3. **Рекомендации ESC для пациентов с патологией периферических артерий (2011)**

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности
Всем пациентам-курильщикам с патологией ПА следует рекомендовать отказ от курения	I	B
Всем пациентам с патологией ПА следует снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности <2,5 ммоль, оптимально – <1,8 ммоль/л; рекомендуется ≥50% снижение этого показателя от исходного уровня при невозможности достижения целевых значений	I	C
Всем пациентам с патологией ПА следует поддерживать уровень АД ≤140 мм рт. ст.	I	A
Антитромбоцитарная терапия рекомендована пациентам с симптоматическим поражением ПА	I	C
Пациентам с патологией ПА и СД следует поддерживать значения HbA1c на уровне ≤6,5%	I	C

Таблица 4. **Рекомендации ESC по диагностике и лечению симптоматической ХМИ (2011)**

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности
Дуплексная ультрасонография является диагностическим тестом первой линии у пациентов с предполагаемым поражением мезентериальных артерий	I	A
Если дуплексная ультрасонография неинформативна, показано проведение КТ или МРТ с контрастным усилением (гадолиний)	I	B
Проведение КТ-ангиографии показано только в процессе эндоваскулярного вмешательства	I	C
Следует рассмотреть целесообразность мезентериальной реваскуляризации у пациентов с симптоматической патологией мезентериальных артерий	II	B
При проведении реваскуляризации эндоваскулярное вмешательство следует рассматривать в качестве терапии первой линии	II	C

Лечение

Консервативная терапия

Один из наиболее простых способов улучшения самочувствия больных с ХМИ заключается в уменьшении притока крови в пораженные мезентериальные сосуды после еды, что достигается уменьшением количества потребляемой пищи, сокращением доли жиров и увеличением частоты приема пищи. Как правило, больные самостоятельно изменяют свое привычное пищевое поведение подобным образом, чтобы облегчить абдоминальную боль. При ХМИ следует воздержаться от увеличения калорийности рациона, так как это может повлечь за собой усиление ишемии и даже спровоцировать развитие эпизода острой мезентериальной ишемии. J. Kolkman и соавт. (2017) рекомендуют больным с ХМИ назначать ингибиторы протонной помпы с целью уменьшения интенсивности болевого синдрома. Для этого же могут использоваться периферические вазодилататоры – пероральные нитраты, обладающие свойством незначительно увеличивать просвет сосуда и уменьшать выраженность абдоминальной боли.

Следующим шагом в лечении пациента с ХМИ должен стать его отказ от курения, так как доказано, что никотин способствует прогрессированию атеросклероза и усилению мезентериальной ишемии.

Консервативная терапия ХМИ должна быть направлена на контролирование факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза (гипертонии, гиперхолестеринемии, гипергликемии) и модификацию образа жизни пациента. Увеличение физической активности, умеренное употребление алкоголя и поваренной соли, насыщение рациона здоровой пищей (фруктами, овощами), сокращение доли углеводов и красного мяса позволяют предотвратить появление избыточной массы тела и снизить вероятность развития ХМИ.

Дальнейшая тактика ведения пациентов с ХМИ частично регламентируется общими положениями практического руководства Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению атеросклероза периферических артерий (ПА), которые представлены в таблицах 3-4.

При тяжелом течении заболевания и выраженной нутритивной недостаточности в качестве поддерживающей терапии может использоваться тотальное парентеральное питание, проводиться коррекция дефицита витаминов и минералов.

Несмотря на то что рекомендации экспертов ESC не предусматривают коррекцию нутривной недостаточности, больным с ХМИ показана симптоматическая терапия, направленная на улучшение функционального состояния органов пищеварения и компенсацию мальабсорбции в тонком кишечнике. С этой целью могут применяться панкреатические ферментные препараты в форме минимикросфер, репаранты и антиоксиданты.

Проведение консервативного лечения ХМИ оправдано только при условии компенсации мезентериального кровообращения, при отсутствии перитонеальной симптоматики или невозможности проведения оперативного вмешательства (нежелание пациента, высокий риск развития послеоперационных осложнений/летальности у больных с тяжелой сопутствующей соматической патологией). Неэффективность медикаментозной терапии, прогрессирующее сужение просвета сосудов, несостоятельность коллатерального кровообращения являются показаниями к проведению оперативного вмешательства.

Оперативное лечение

Хирургическое вмешательство при ХМИ рекомендуется выполнять при наличии выраженной клинической симптоматики, свидетельствующей о суб- или декомпенсации мезентериального кровообращения. Как правило, используются несколько видов оперативного лечения:
- условно-реконструктивные (декомпрессионные) техники;
- реконструктивные операции (шунтирование, реимплантация, протезирование, эндартерэктомия);
- эндоваскулярные вмешательства (реканализация, стентирование).

Нарушения кровотока, вызванные органическим сужением сосудов, могут быть устранены только в специализированных отделениях сосудистой хирургии оперативным путем с помощью наложения обходных анастомозов из сосудистых протезов и трансплантатов.

Прогноз у пациентов с ХМИ всегда серьезный, поскольку прогрессирование нарушения проходимости мезентериальных артерий может привести к инфаркту кишечника, перитониту и стать причиной летального исхода. Своевременно выполненное оперативное вмешательство в большинстве случаев позволяет достичь выздоровления больного и восстановления его трудоспособности.

Таблица 2. **Критерии уместности применения инструментальных методов исследования для диагностики ХМИ (ACR)**

Методика	Рейтинг	Комментарии	Относительная доза облучения
КТ-ангиография	9	Быстрое неинвазивное исследование; позволяет определить различные причины абдоминальной боли	☢☢☢
Артериография ОБП	7	Позволяет провести диагностику и устранить причину заболевания в ходе одной процедуры	☢☢☢
Ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП	7	Высокая чувствительность и специфичность для венозной окклюзии; может использоваться для обнаружения других причин абдоминальной боли	О
МРТ-ангиография с в/в контрастированием	7	Длительное исследование по сравнению с КТ-ангиографией; имеет ограниченную информативность при дистальном тромбозе/эмболии или неокклюзионной мезентериальной ишемии	О
Рентгенография ОБП	3	Обычное исследование; не позволяет исключить ХМИ	☢☢
МРТ-ангиография без в/в контрастирования	3	Низкая чувствительность и специфичность по сравнению с МРТ-ангиографией с в/в контрастированием	О

Рейтинг: 1, 2, 3 – обычно не используются; 4, 5, 6 – могут использоваться; 7, 8, 9 – обычно используются.

Литература

1. Jeroen J. Kolkman Diagnosis and treatment of chronic mesenteric ischemia: An update. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 31 (2017); 49e57.
2. Mathur M. Role of Endovascular Therapies in Chronic Mesenteric Ischemia: Current Status and Technical Considerations. http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/12/20/07/12/role-of-endovascular-therapies-in-chronic-mesenteric-ischemia
3. Someya N., Endo M.Y., Fukuba Y. and Hayashi N. Blood flow responses in celiac and superior mesenteric arteries in the initial phase of digestion. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008; 294: R1790-R1796.
4. Азаров А.В. Абдоминальная ишемия (angina abdominalis): патогенез, клиника, диагностика и лечение // Курс «Основы интервенционной радиологии»; 23-25 марта 2017 г. – Суздаль.
5. Oliva I.B. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria Imaging of Mesenteric Ischemia.
6. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Michal Tendera. European Heart Journal, 2011; 32: 2851-2906.

ДЕКСИЛАНТ

декслансопразол

единственный **ИПП** с ДВУХФАЗНЫМ высвобождением[2, 3]

24 часа

Расширяя возможности контроля кислотности*, 2, 3

Дексилант. Действующее вещество: dexlansoprazole; 1 капсула содержит 30 мг декслансопразола или 60 мг декслансопразола. **Лекарственная форма.** Капсулы с модифицированным высвобождением твердые. **Фармакотерапевтическая группа.** Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ A02B C06. **Показания.** Лечение всех стадий эрозивного эзофагита. Поддерживающее лечение эрозивного эзофагита и облегчение изжоги. Лечение изжоги, ассоциированной с симптоматической неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу и любому компоненту препарата. **Фармакологические свойства.** Декслансопразол принадлежит к классу антисекреторных соединений, которые являются замещенными бензимидазолами, которые угнетают секрецию кислоты желудочного сока за счет специфического угнетения активности (H+, K+)-АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. **Побочные реакции.** Частота >2%: диарея, боль в животе, тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, рвота, метеоризм. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Осака Плант, Япония. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02.

Контролок®. Торговое название: Контролок®. **Действующее вещество:** pantoprazole. **Лекарственная форма.** Таблетки гастрорезистентные, содержащие 22,57 или 45,1 мг пантопразола сесквигидрата натрия (эквивалентно 20,0 или 40,0 мг пантопразола); порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 флакон содержит 42,3 мг пантопразола натрия (эквивалентно 40,0 мг пантопразола). **Фармакологическая группа.** Препарат для лечения кислотозависимых заболеваний. Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ A02B C02. **Показания.** *Взрослые и дети старше 12 лет:* симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, длительное лечение и профилактика рецидивов рефлюкс-эзофагита. *Взрослые:* язва двенадцатиперстной кишки; язва желудка; синдром Золлингера-Эллисона и другие гиперсекреторные патологические состояния; эрадикация *Helicobacter pylori (H. pylori)* у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с антибиотиками (только для таблеток 40 мг); профилактика образования язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванной приемом неселективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов группы риска, которые должны применять НПВП в течение длительного времени (только для таблеток 20 мг). ***Дети:*** порошок для приготовления раствора для инъекций не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, производным бензимидазола или какому-либо компоненту препарата. **Фармакологические свойства.** Пантопразол ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных помп париетальных клеток. **Побочные реакции:** боль в животе, диарея, запор, вздутие живота, аллергические реакции, головная боль, тромбофлебит в месте введения (при внутривенном введении). **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда ГмбХ, место производства Ораниенбург, Германия / Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/0106/02/01, №UA/0106/01/02, №UA/9054/01/01.

Полная информация о препаратах содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел.: (044) 390 0909.

1. Scholten T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587–594. 2. Hershcovici T., Jha L., Fass R. Ann Med 2011;1–9. 3. Vakily M. et al. Curr Med Res Opin 2009;25(3):627–638. * Кислотность желудочного сока.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/(PPIF)/0917/0036