



## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія

№ 1 (35)  
березень 2015 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент НАМН  
України  
**Наталія Харченко**

Обзор материалов 22-й  
Европейской  
гастроэнтерологической  
недели

Читайте на сторінці **25**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Юрий Степанов**

Перспективные  
направления терапии  
болезней печени

Читайте на сторінці **8**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Марина Щербина**

Билиарные гамартомы:  
современное  
представление,  
диагностика, тактика  
ведения

Читайте на сторінці **21**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Татьяна Соломенцева**

Медикаментозный литолиз  
при желчнокаменной  
болезни. Действительно ли  
этот метод работает?

Читайте на сторінці **32**



Доктор медицинских наук  
**Сергей Федорченко**

Вирусный гепатит В:  
современное состояние  
проблемы в Украине и  
ближайшие перспективы

Читайте на сторінці **46**



**УСУВАЄ СПАЗМИ  
БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ**

Р.П.: № UA/725/01/01 від 01.02.2013 р. до 01.02.2018 р.



## Меверин<sup>®</sup>

**СКЛАД.**

1 капсула містить меберерину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на меберерину гідрохлорид 0,2 г (200 мг);

**ФОРМА ВИПУСКУ.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Меберерин. Код АТС А03А А04.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Дорослі та діти віком від 10 років:

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

**Протипоказання.**

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

**Побічні реакції.**

Спостерігаються алергічні реакції, які в основному, але не завжди, обмежуються шкірними проявами (частота не може бути оцінена за наявними даними).

Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування Меверин<sup>®</sup>.

Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей



# Спазмомен®

Отилонію бромід, 40 мг

- ➔ **Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>**
- ➔ **Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>**
- ➔ **Отилонію бромід добре переноситься<sup>2</sup>**

## Інформація\* щодо застосування препарату СПАЗМОМЕН®

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.

**Показання.** Синдром подразненого кишечника (СПК) і болі, пов'язані зі спазмом дистальних відділів кишечника.

**Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

**Побічні реакції.** Препарат не спричинює атропіноподібних побічних дій. Були поодинокі повідомлення про реакції гіперчутливості, включаючи, шкірні висипання, свербіж, кропив'янку у постмаркетинговому періоді. Крім цього, були повідомлення про наступні побічні реакції: Нервова система: запаморочення. Травний тракт: нудота, біль у животі. Загальні порушення: загальна слабкість.

**Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він не призначений для застосування пацієнтам з дефіцитом лактази, галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Невідомо.

\* За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® від 05.04.13 №274.

**Виробник** – Берлін Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

**Представництво** «Берлін Хемі/ А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні – Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

Р. П. МОЗ України № UA/7146/01/01. Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

1. Battaglia G. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 1998; 12(10):1003-10  
2. Clave P. et al.; Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2011;34(4):432-42



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Дж. Ріхтер, Ф. Еспін, Д. Галлего, П. Вергара, М. Хіменез, П. Клаве, Іспанія

# Гладком'язові клітини і патерни моторики товстої кишки як терапевтичні мішені при синдромі подразненого кишечника: механізми дії отилонію броміду

**Синдром подразненого кишечника (СПК) – один з найбільш частих функціональних розладів травного тракту. У країнах Заходу поширеність цієї патології становить 10-20% (Lovell, Ford, 2012). Особливостями СПК є періодичні біль і дискомфорт у животі, здуття та порушення функції кишечника у вигляді закрепи або діареї.**

Абдомінальний біль при СПК виликається поєднанням підвищеної скоротливості гладких м'язів, вісцеральної гіперчутливості та зміненої центральної обробки вісцерального болю (Drossman et al., 2002). Патолофізіологія СПК пов'язана з різними факторами, такими як кишкові інфекції, запалення, зміни кишкової мікрофлори, стрес, спадкова схильність і дієта (Drossman et al., 2002). Виявити які-небудь біохімічні або структурні зміни, пов'язані з СПК, досі не вдалося. Через недостатнє розуміння патолофізіології СПК терапевтичні стратегії обмежені лікуванням симптомів пацієнта. Підставою для призначення спазмолітиків хворим з СПК є наявність у таких пацієнтів порушень гастроінтестинальної моторики (Drossman et al., 2002; Forte et al., 2012). Серед різних спазмолітичних агентів на особливу увагу заслуговує отилонію бромід, який продемонстрував високу ефективність у зменшенні симптомів СПК (Forte et al., 2012). Нещодавно проведений огляд клінічних досліджень показав, що цей препарат є безпечним, ефективно усуває біль і дискомфорт у животі у пацієнтів з СПК (Clave et al., 2011). Істотною перевагою отилонію броміду є те, що він зменшує біль при всіх формах СПК. Під час вивчення механізмів дії отилонію було виявлено низку фармакологічних властивостей, які, діючи синергічно, продукують клінічний ефект. Зокрема, отилонію бромід модулює скорочення гладком'язових клітин, інгібує основні патерни скорочень товстої кишки, впливає на сенсорні нерви, взаємодіє з різними рецепторами нейрого르몬ів і кальцієвими каналами.

## Фармакологія та ефективність отилонію броміду при СПК

При пероральному прийомі отилонію бромід практично не всмоктується в системний кровообіг і акумулюється в стінці тонкої та товстої кишки (Evangelista et al., 2000; Shin et al., 2008; Sutton et al., 1997). При використанні в терапевтичних дозах концентрація отилонію броміду у гладком'язових клітинах тонкої і товстої кишки становить приблизно 10 мкмоль/л, тоді як концентрація цього препарату у плазмі принаймні в 1000 разів нижча (Evangelista et al., 2000). Таким чином, завдяки дуже низькій системній абсорбції та низькій біодоступності за

межами гастроінтестинального тракту отилонію бромід діє локально, що викликає розвиток тяжких побічних ефектів (Voesckxstaens et al., 2013; Evangelista, 2004). У низці досліджень було встановлено, що отилонію бромід модулює кишкову моторику і вісцеральну гіперчутливість, зменшує підвищені рухові відповіді товстої кишки, асоційовані з СПК (Evangelista, 2004; Narducci et al., 1986; Battaglia et al., 1998).

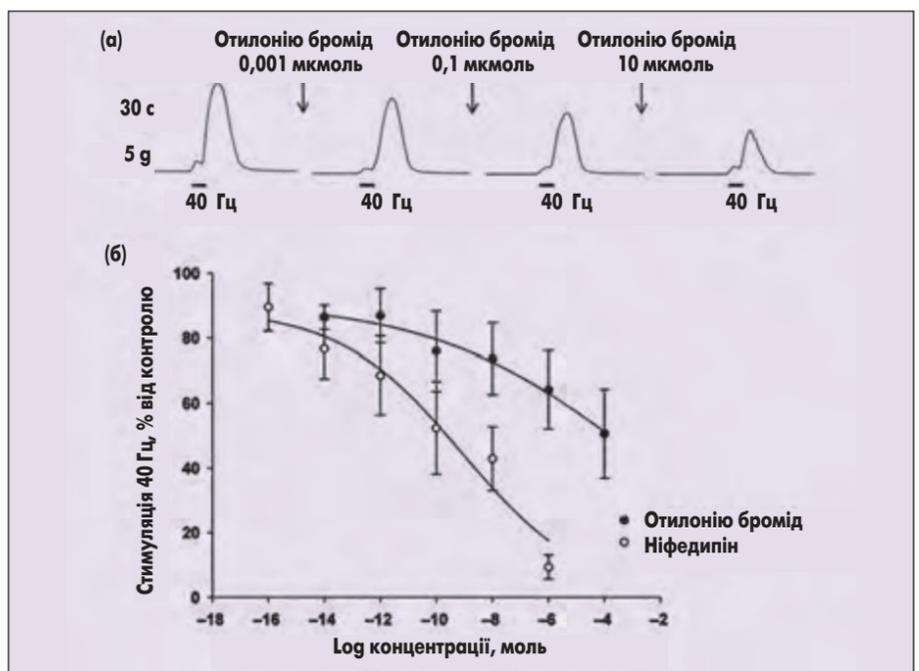
Ефективність отилонію броміду в лікуванні пацієнтів з СПК (n=356) була продемонстрована в міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні OBIS (Clave et al., 2011). Терапія отилонію бромідом протягом 15 тижнів значно знижувала частоту епізодів абдомінального болю і зменшувала здуття. Частота побічних ефектів у групах отилонію броміду і плацебо була однаковою. У дослідженні OBIS також були підтверджені довгостроковий терапевтичний ефект отилонію броміду і захист від рецидивів симптомів навіть після відміни лікування (Clave et al., 2011). Загалом результати вищезазначених досліджень свідчать про те, що отилонію бромід є раціональним вибором для пацієнтів з СПК та високо-ефективною стратегією лікування здуття і болю в животі.

## Патерни моторики товстої кишки

Рухова активність гастроінтестинального тракту є результатом складної взаємодії кишкових мотонейронів, гладком'язових клітин та інтерстиціальних клітин Каджала і перебуває під контролем різних гормонів і запальних медіаторів (Wood et al., 1999; Sanders, 2008). У тонкому і товстому кишечнику людини можна розрізнити два основні типи скорочень: міогенні ритмічні фазові скорочення, що відповідають переважно за перемішування хіму, і нейрогенні скорочення, такі як гігантські мігруючі скорочення, які просувають хімус по товстій кишці (Sarna, 2006; Vamptton, Dinning, 2013; Dinning et al., 2013). Міогенні ритмічні скорочення викликаються спонтанними періодичними деполяризаціями гладком'язових клітин – так званими повільними хвилями, які генеруються інтерстиціальними клітинами Каджала. Повільні хвилі викликають короткі періоди високої і низької збудливості в циркулярних гладком'язових клітинах. При ефекторній стимуляції в період високої збудливості деполяризація гладком'язових клітин перевищує пороговий рівень, і виникають ритмічні скорочення. На противагу цьому гігантські мігруючі скорочення генеруються незалежно від

повільнохвильової активності ентєральних нервів і постійного вивільнення ацетилхоліну (Sanders, 2008; Sama, 2006). Зв'язування ацетилхоліну з мускариновими (M-) рецепторами циркулярних гладком'язових клітин запускає низку сигнальних шляхів, які викликають

бромід навіть у субмікромолярному діапазоні концентрацій є потужним інгібітором спонтанних ритмічних фазових скорочень, індукованих стимуляцією ефекторних мотонейронів тонкого і товстого кишечника (рис. 1). Крім того, отилонію бромід інгібує скорочення, викликані розтягненням. Ці дані свідчать про те, що отилонію бромід модулює моторику тонкої і товстої кишки, пригнічуючи скорочення гладком'язових клітин та ефекторну



**Рис. 1.** Вплив отилонію броміду на скорочення циркулярних м'язів сигмоподібної кишки людини (а) Електрична стимуляція (40 Гц) рухових нейронів кишечника, розміщених у циркулярних м'язах, викликає транзиторні скорочення з амплітудою близько 25 г. Інкубація з отилонію бромідом з підвищенням концентрації протягом 20 хв дозозалежно знижує амплітуду скорочень. (б) Криві амплітуди скорочень циркулярного м'яза сигмоподібної кишки людини, викликані стимуляцією електричним полем, у відповідь на дію отилонію броміду і блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну (Gallego et al., 2010).

інфлюкс кальцію через вольтажзалежні кальцієві канали, розташовані на плазматичній мембрані, а також через кальцієві канали внутрішньоклітинних мембран, що розмежовують запаси кальцію всередині клітини (Tobin et al., 2009). Інфлюкс кальцію під час потенціалу дії активує контрактильні білки гладком'язових клітин, унаслідок чого виникають високоамплітудні скорочення (Sarna, 2006). Розслаблення також залежить від мобілізації кальцію. Наприклад, розслаблення анальних м'язів викликається інгібіторними нейротрансмітерами, які гіперполяризують гладком'язові клітини і таким чином знижують цитоплазматичну мобілізацію кальцію. Отже, тривалість і амплітуда скорочень, що викликаються ефекторними нервами і інтерстиціальними клітинами Каджала, залежать від цитоплазматичного інфлюксу кальцію.

Рухові патерни, пов'язані з ритмічними фазними і гігантськими мігруючими скороченнями, можна спостерігати *in vitro* в смужках циркулярних м'язів, отриманих з тонкого і товстого кишечника людини. Цю модель використовували Gallego і співавт. (2010) для вивчення ефектів отилонію броміду. У результаті було встановлено, що отилонію

нейротрансмісію. Таким чином, отилонію бромід змінює основні патерни моторики, що пояснює його спазмолітичну дію і терапевтичний ефект.

## Мускаринові рецептори

Мускаринові рецептори класифікуються на 5 типів (M1, M2, M3, M4 і M5) і експресуються в різних клітинах, включаючи гладком'язові клітини кишечника й інтерстиціальні клітини Каджала. M-рецептори є головною мішенню збудливого нейротрансмітера ацетилхоліну, який вивільняється ефекторними кишковими мотонейронами; зв'язування M-рецептора з ацетилхоліном викликає скорочення гладких м'язів (Tobin et al., 2009). Отилонію бромід у субмікромолярних концентраціях зв'язується з усіма типами M-рецепторів (Evangelista et al., 1998).

Антимускаринова складова дії отилонію броміду вивчалася в експериментальному електрофізіологічному дослідженні (Santicioli et al., 1999). Стимуляція M-рецепторів у відповідь

Продовження на стор. 15.

# БАРОЛ

Рабепразол капсули 10 мг та 20 мг

**Швидке усунення симптомів печії  
вже в 1 день після прийому**

**Стабільна кислотосупресивна дія  
на протязі 24 годин**

**Відсутність взаємодії з іншими  
лікарськими засобами**



**Швидкий ефект  
доступний всім**

Найбільш приваблива  
ціна для пацієнтів



**MEGA**  
We care

Представництво  
«Мега Лайфсайенс  
Паблік Компані ЛТД»:  
03035, Київ, Солом'янська пл., 2, офіс 100  
Тел.: (044) 248-80-16  
Тел./факс: (044) 537-01-60  
[www.megawecare.com.ua](http://www.megawecare.com.ua)

Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, м. Київ

# Патогенетичні й фармакоеконімічні аспекти гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на сучасному етапі

**У структурі кислото залежних захворювань органів травлення в останні роки перше рангове місце посідає гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Вивчення патогенетичних механізмів виникнення і прогресування захворювання та оптимізація медикаментозної терапії вийшли за рамки гастроентерологічної проблеми. В умовах значного поширення захворювання, наявності численних стравохідних і позастравохідних проявів, що різко знижують якість життя (ЯЖ) хворих, особливої актуальності набуває проблема вибору оптимальної фармакоеконімічно доцільної лікувальної стратегії.**

Сьогодні активно вивчаються механізми виникнення і прогресування ГЕРХ, яку згідно із сучасними уявленнями розглядають як кислото залежне захворювання з первинним порушенням моторики стравоходу і шлунка. Основне значення в розвитку захворювання має зниження тону нижнього стравохідного сфінктера та збільшення кількості епізодів його транзиторних розслаблень, підвищення кислотопродукції в шлунку, зниження стравохідного кліренсу й підвищення внутрішньошлункового тиску.

Додатковими факторами розвитку ГЕРХ є агресивні чинники шлункового і дуоденального вмісту (пепсин, жовчні кислоти, трипсин, фосфоліпаза А<sub>2</sub>) на тлі зниження резистентності епітелію стравоходу. До факторів, що сприяють розвитку ГЕРХ, належать ослаблення моторики шлунка, зменшення та порушення секреції слини, автономна дисфункція стравоходу, ожиріння. Дисбаланс у системі перекисного окислення ліпідів/антиоксидантного захисту, лептину/адипонектину і метаболітів оксиду азоту (NO) зумовлює більш тяжкий перебіг ГЕРХ при супутньому ожирінні (Г.Д. Фадеєнко і співавт., 2014).

Дискутабельною є роль бактерій *Helicobacter pylori*, наявність яких у слизовій оболонці (СО) шлунка може негативно позначатися на перебігу рефлюксоєзофагіту (О.Б. Дронова, А.А. Третяков, 2008). Проводяться дослідження щодо впливу мікробної контамінації СО стравоходу (грибами роду *Candida*, вірусами групи герпесу, грамнегативними анаеробами, мікроаерофілами) (О.І. Ігнашук, 2010; Н.Б. Думова і співавт., 2002; L. Yang et al., 2009).

Серед можливих причин розвитку дисфункції нижнього стравохідного сфінктера при ГЕРХ називають психічну дезадаптацію, розлади автономної нервової регуляції, порушення активності метаболітів оксиду азоту та кишкового мікробіоценозу (С.В. Заїка, 2011; К. Blondeau, 2011; F. Zvenigorodskaya, 2011). Нами показано часту асоціацію змін ентєрального середовища у таких хворих у вигляді синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). Встановлено, що розвиток СНБР є характерним для 38,5% хворих на неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ), і у 34,6% спостерігається підвищення концентрації видихуваного водню з раннім тонкокишковим піком. При цьому СНБР позитивно корелює з підвищеною кількістю лужних рефлюксів ( $r_A=+0,44$ ).

Встановлено визначальну роль дисбалансу автономної нервової системи і підвищення вмісту оксиду азоту, формених елементів крові при кардіальних і бронхопальмональних проявах ГЕРХ. Доведено високий ступінь напруження

регуляторних систем організму та симпатикотонічної дисфункції у хворих на НЕРХ із позастравохідними проявами. Показано наявність кореляційного зв'язку між підвищенням вмісту NO в нейтрофілах і ступенем пошкодження СО стравоходу з рівнем  $r_A=+0,62$  при НЕРХ та з рівнем  $r_A=+0,67$  при ерозивній формі захворювання (Г.В. Осьодло і співавт., 2013).

Проводяться дослідження впливу локального запалення та порушень цитокінового профілю на формування рефрактерних форм ГЕРХ, стравоходу Барретта і аденокарциноми стравоходу. У дослідженнях Ю.М. Степанова і співавт. (2010) встановлено морфологічні особливості рефрактерної ГЕРХ у вигляді гіперплазії базального шару, нейтрофільної інфільтрації та набряку епітелію СО, що є більш характерними для ерозивної форми ГЕРХ. S.C. Nwokediuko і співавт. (2011) відмітили високу частоту інтраепітеліальної нейтрофільної інфільтрації та розширення міжклітинних контактів СО стравоходу у хворих на НЕРХ і припускають наявність взаємозв'язку між вираженою нейтрофільною інфільтрацією та розвитком раку стравоходу.

**Незважаючи на широкий спектр етіопатогенетичних ланок формування ГЕРХ, провідним напрямом у лікуванні типових і атипичних форм захворювання та його ускладнень визнано кислотосупресивну терапію.** Одними з найбільш ефективних антисекреторних препаратів для лікування хворих на ГЕРХ є інгібітори протонної помпи (ІПП).

Найбільшу швидкість настання антисекреторного ефекту у рабепразолу порівняно з іншими ІПП показано в багатьох клінічних дослідженнях, що демонструють найшвидший інгібувальний вплив рабепразолу на секрецію хлоридної кислоти, і в цьому відношенні препарат перевершує омепразол, лансопразол і пантопразол. Це зумовлено найшвидшим накопиченням рабепразолу в канальцях парієтальних клітин і його трансформацією з неактивної в активну сульфенамідну форму завдяки найвищій здатності до активації в широкому діапазоні рН (М. Robinson, 2001).

При лікуванні ГЕРХ важливою характеристикою рабепразолу є здатність пригнічувати кислотопродукцію в перший день застосування. Порівняння антисекреторного ефекту п'яти ІПП (рабепразолу, лансопразолу, пантопразолу, омепразолу і омепразолу МАПС) у перший день їх прийому в стандартній добовій дозі за допомогою езофаго-рН-моніторингу в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показало переваги рабепразолу порівняно з іншими препаратами (D. Pantoflickova et al., 2003).

Під час вибору препарату важливо враховувати таку характеристику ІПП, як тривалість антисекреторного ефекту. У дослідженні P.Jr. Miner і співавт. (2003) продемонстровано переваги стандартної дози рабепразолу порівняно з омепразолом, лансопразолом та пантопразолом. Дослідження впливу на шлункову секрецію рабепразолу й езомепразолу в дозі 20 мг виявило вірогідно вищу ефективність рабепразолу як у перший (38,5 проти 19,4%), так і на п'ятий день застосування (52,8 проти 42,5%) (S.J. Warrington et al., 2001).

Призначаючи ІПП, необхідно враховувати метаболізм препаратів у організмі хворого. Наявність генетичного поліморфізму CYP 2C19 у популяції визначає існування «швидких», «проміжних» і «повільних» метаболізаторів, що передбачає можливість посиленого метаболізму і швидкого кліренсу препаратів у «швидких» метаболізаторів. При цьому спостерігається недостатній ефект окремих ІПП та виникає потреба упідвищенні дози препарату (T. Ichizaki, Y. Horai, 1999). Залежність метаболізму ІПП від ферментних систем CYP 2C19 є такою: омепразол > пантопразол > лансопразол > рабепразол (M. Robinson, G. Horn, 2003). Завдяки меншій залежності рабепразолу від ізоферментів системи CYP 2C19 антисекреторний ефект препарату є більш передбачуваним, а застосування – безпечнішим.

У 2009 р. група німецьких дослідників здійснила метааналіз 57 наукових праць, у яких проводили добовий інтрагастральний рН-моніторинг у здорових добровольців або у хворих на ГЕРХ. Метою аналізу було з'ясування потенціалу наявних на фармацевтичному ринку ІПП. Фармакодинамічне моделювання NO NMEM виявило, що за відносною антисекреторною потужністю відомі ІПП можна розташувати таким чином: 0,23; 0,90; 1,00; 1,60 і 1,82 для пантопразолу, лансопразолу, омепразолу, езомепразолу і рабепразолу відповідно (J. Kirchheiner et al., 2009).

Останнім часом значний інтерес викликає вивчення плейотропних ефектів ІПП. У низці досліджень показано переваги рабепразолу порівняно з омепразолом щодо позитивного впливу на моторику верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (M. Sanaka et al., 2009), гармонізацію балансу факторів агресії та захисту СО езофагогастроуденальної зони у вигляді не тільки більш потужної кислотоінгібіції, а й підвищення вмісту протекторних чинників – муцину й слизу (T. Jaworski et al., 2005; I. Sarosiek et al., 2009; I.M. Скрипник, Г.В. Осьодло, 2011-2013). Під час проведення антихелікобактерної терапії у хворих на ГЕРХ, які потребують тривалої кислотосупресії, слід враховувати потужнішу власну антихелікобактерну активність рабепразолу та його деривату (16 і 0,25 мг/мл відповідно)



Г.В. Осьодло

порівняно з омепразолом (>64 мг/мл) та здатність посилювати активність антибіотиків (N. Tsutsui et al., 2000).

**Отже, з позицій доказової медицини рабепразол є одним з найбільш ефективних і безпечних препаратів для лікування ГЕРХ. Однак практика свідчить, що лікарі нерідко замінюють рабепразол на інші ІПП, зокрема на дешевший омепразол, для зменшення витрат на лікування.**

Фармакоеконімічний аналіз становить невід'ємну частину процесу курації пацієнта і покликаний забезпечити раціональне використання фінансових ресурсів для досягнення максимальної ефективності і безпечності терапії в поєднанні з якістю надання медичної допомоги (Л.В. Яковлева, 2009). При проведенні фармакоеконімічного аналізу враховують витрати, які пов'язані з лікуванням, а в поняття вартості включають 3 основні компоненти – пряму, побічну та нематеріальну вартість.

## Мета дослідження

Оцінка терапевтичної і фармакоеконімічної ефективності рабепразолу й омепразолу у хворих на ГЕРХ на підставі вивчення динаміки клінічної картини, ендоскопічного дослідження стравоходу, внутрішньостравохідного рН-моніторингу та фармакоеконімічного аналізу.

## Матеріал і методи

Для проведення фармакоеконімічного аналізу різних варіантів антисекреторної терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби обстежено і проліковано 40 хворих на ГЕРХ ступеня А за Лос-Анджелеською класифікацією (1996 р.) віком від 18 до 45 років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, співставних за статтю і віком. Діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі клінічних проявів захворювання, результатів діагностичної ФЕГДС, внутрішньостравохідного рН-моніторингу за методикою професора В.М. Чернобрового. Статистичному аналізу підлягали: загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів (ГЕР), кількість тривалих кислотних ГЕР (>5 хв), час із внутрішньостравохідним рН <4, рівень мінімального рН (min рН) та максимального рН (max рН), показники моди рН (Mo рН) і медіани рН (Me рН). У ході лікування 20 хворих групи I отримували рабепразол (Барол) 20 мг по 1 капсулі 2 рази на добу, а хворі групи II – омепразол 20 мг по 1 капсулі 2 рази на добу упродовж 4-8 тижнів, з переходом на однократний прийом препаратів протягом 4 тижнів після загоєння ерозій та на прийом у режимі «за вимогою».

Продовження на стор. 6.

## Патогенетичні й фармакоеконімічні аспекти гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на сучасному етапі

Продовження. Початок на стор. 5.

Для оцінки клінічної та фармакоеконімічної ефективності схем терапії проводилося вивчення показників ЯЖ згідно зі шкалою MOS SF-36 і розрахунків фармакоеконімічних параметрів. Під час аналізу вартісної ефективності (cost-effectiveness analysis) порівнювали витрати, необхідні для досягнення клінічного ефекту, з урахуванням витрат лікувальних систем (ЛС) з рабепразолом та омепразолом. Аналіз корисності витрат (cost-utility analysis) включав порівняння співвідношення вартості витрат з покращенням стану здоров'я хворого для різних варіантів терапії. Інтегральний показник ефективності лікування, що комплексно враховує динаміку клінічних проявів і ЯЖ, обчислювали за формулою А.П. Градова, В.Б. Гриневича, 2000:

$$E = \sum_{i=1}^2 K_i \times X_{e_i}$$

де  $e_i$ ;  $i=2$  – показник ефективності з балом від 1 до 7;

$K_i$ ;  $i=2$  – коефіцієнт значущості ( $K_1 + K_2 = 1$ ).

Розрахунок здійснювали за робочою формулою:  $E = \text{клінічна ефективність (бали)} \times 0,7 + \text{ДЯЖ} \times 0,3$ , де ДЯЖ – приріст якості життя обстежених у балах. Клінічну ефективність обчислювали за формулою:  $K_1 \cdot X_{e_1} + K_2 \cdot X_{e_2}$ , де  $X_{e_1}$  – показник ефективності (від 1 до 7 балів), обернений до терміну регресії печії;  $X_{e_2}$  – показник ефективності (від 1 до 7 балів), прямопропорційний до частоти епітелізації ерозій;  $K_1$  та  $K_2$  – відповідні коефіцієнти значущості ( $K_1=0,4$ ,  $K_2=0,6$ ). Основним критерієм ефективності терапії слугувала епітелізація ерозій у дистальному відділі стравоходу. Вартість препаратів у аптечній мережі на момент проведення дослідження становила для рабепразолу (Баролу) (20 мг № 30) 127 грн, омепразолу (20 мг № 30) – 54 грн.

### Результати та обговорення

Під впливом рабепразолу (Баролу) у 12 (60%) хворих групи I клінічні прояви захворювання – печія і ретростернальний біль – зникали чи зменшувалися через добу від початку призначення препарату; у решти (40%) пацієнтів – до 3,1±0,4 дня, порівняно з групою II – до 5,7±1,2 дня лікування омепразолом.

Під впливом рабепразолу (Баролу) швидше зменшувалися відрижка кислим, дисфагія, одинофагія, а також позастравохідні прояви у вигляді сухого кашлю та болю в прекардіальній ділянці, що спостерігалися в окремих хворих (рис. 1). На 3-тю добу лікування у групах порівняння достовірно відрізнялися показники внутрішньостравохідного рН, які характеризують кислотну компоненту. Так, у пацієнтів групи I, які отримували рабепразол (Барол), рівень мінімального рН (min рН) на 3-тю добу сягнув 3,62±0,12 порівняно з вихідними даними (1,98±0,13,  $p < 0,01$ ) та даними контрольної групи (2,63±0,12,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи II, які приймали омепразол, min рН на 3-тю добу становив 2,75±0,4 ( $p > 0,05$ ) порівняно з вихідними даними (2,11±0,22).

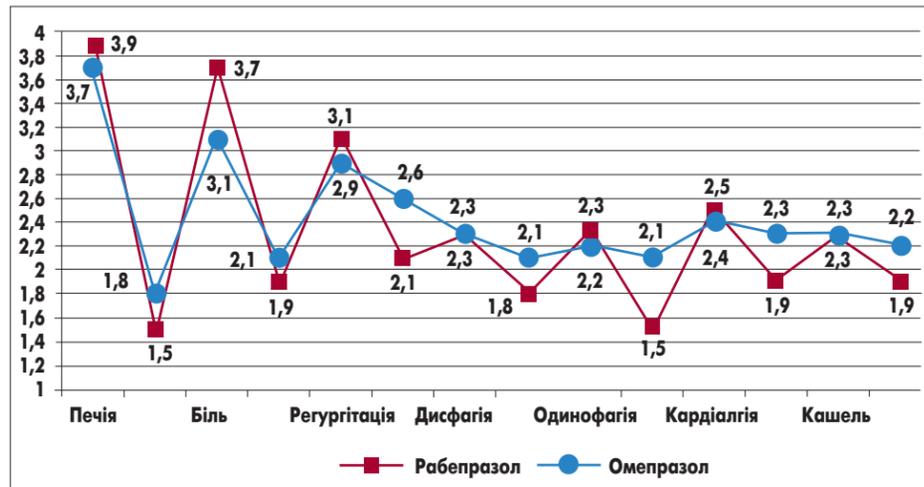


Рис. 1. Динаміка ступеня вираження клінічних симптомів у хворих на ГЕРХ на 3-й день лікування рабепразолом і омепразолом (у балах)

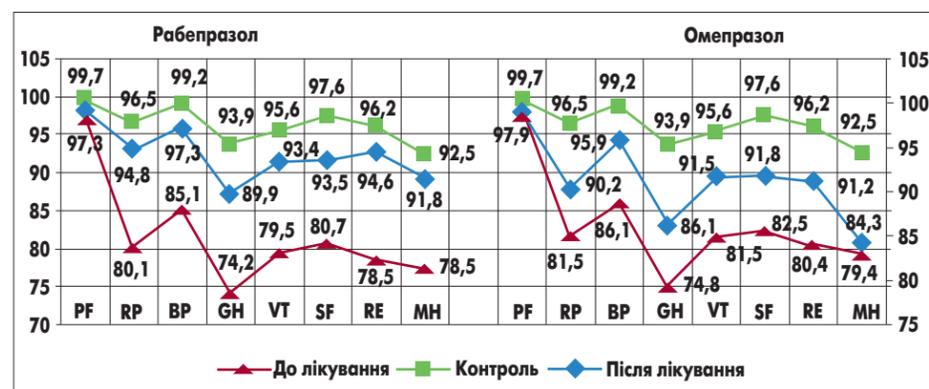


Рис. 2. Динаміка показників ЯЖ у хворих на ГЕРХ при лікуванні рабепразолом і омепразолом (у балах)

Краща динаміка під впливом рабепразолу (Баролу) спостерігалася і щодо інших показників езофаго-рН-моніторингу – загальна кількість кислотних рефлюксів зменшилася з 66,5 ± 7,1 до 4,19±0,49 ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою (18,21 ± 3,9,  $p < 0,05$ ); при застосуванні омепразолу – з 65,7±6,8 до 27,15±3,11 ( $p < 0,01$ ). Кількість тривалих кислотних ГЕР (>5 хв) зменшилася з 3,9±1,3 до 0,97±0,1 ( $p < 0,01$ ) у групі рабепразолу (Баролу) та з 3,7 ± 1,4 до (1,32±0,44;  $p > 0,05$ ) – у групі омепразолу порівняно з контрольною групою 0,33±0,17 ( $p < 0,05$ ). Це підтверджує зменшення часу закислення дистальних відділів стравоходу на 3-й день прийому рабепразолу (Баролу) майже до норми та нижчу ефективність омепразолу.

Завдяки швидшій і потужнішій кислотосупресії та, можливо, посиленню факторів захисту СО стравоходу на тлі застосування рабепразолу (Баролу) епітелізація ерозивних дефектів відбувалася до 18,2±6,2 дня лікування рабепразолом (Баролом) і до 27,2 ± 8,6 дня лікування омепразолом.

Порівняння впливу різних варіантів фармакотерапії на ЯЖ показало, що сумарний показник якості життя пацієнтів у групі рабепразолу (Баролу) зріс на 12,7 бала, а в групі омепразолу – на 8,2 бала (рис. 2).

Для проведення фармакоеконімічного аналізу ефективності монотерапії рабепразолом (Баролом) й омепразолом у хворих на ГЕРХ ступеня А додатково порівнювали показники витратної вартості, вартісної ефективності та корисності витрат. Під час аналізу витрат на різні варіанти антисекреторної терапії констатовано підвищення вартості лікування у групі I порівняно з групою II на 48,5% за рахунок вищої вартості рабепразолу (Баролу) порівняно з омепразолом

(табл. 1). Однак у ході аналізу вартісної ефективності та корисності витрат ЛС з рабепразолом (Баролом) та омепразолом встановлено вищий в 1,3 раза показник витратної ефективності у групі хворих, які отримували омепразол (табл. 2). Водночас продемонстровано, що корисність витрат на курсове лікування рабепразолом (Баролом) у 1,4 раза перевищує таку на тлі лікування омепразолом (табл. 3).

### Висновки

Провідним напрямом у лікуванні типових і атипичних форм ГЕРХ та її ускладнень залишається кислотосупресивна терапія, а рабепразол (Барол) є одним з найбільш ефективних і безпечних препаратів для курації пацієнтів. Проведення фармакоеконімічних досліджень і застосування препаратів, оптимальних з точки зору клініко-еконімічного аналізу, не тільки сприятиме підвищенню ефективності та якості лікування, а й дозволить уникнути невиправданих бюджетних витрат.

Порівняльні дослідження ефективності рабепразолу (Баролу) та омепразолу у хворих на ГЕРХ ступеня А свідчать про вищу терапевтичну ефективність рабепразолу (Баролу) порівняно з омепразолом як за повнотою і швидкістю купірування клінічної симптоматики (до 3,1±0,4 дня лікування рабепразолом (Баролом) та до 5,7±1,2 дня лікування омепразолом), так і за швидкістю епітелізації дефектів СО стравоходу (до 18,2±6,2 дня лікування рабепразолом (Баролом) та до 27,2±8,6 дня лікування омепразолом).

При застосуванні рабепразолу (Баролу) спостерігається більш суттєве підвищення мінімального рН у стравоході на 3-тю добу лікування – з 1,98 ± 0,13 до 3,62±0,12 ( $p < 0,01$ ) – порівняно з омепразолом

Таблиця 1. Витратна вартість на різні варіанти антисекреторної терапії ГЕРХ

Показник	Рабепразол (Барол), 40 мг/добу	Омепразол 40 мг/добу
4 тижні (на 1 пацієнта), грн	254	108
Кількість пацієнтів	20	20
Всього, грн	5080	2160
Додатково (4 тижні)		
Кількість пацієнтів	3	8
Всього, грн	762	864
ФЕГДС, грн	720	1920
Додаткова консультація гастроентеролога	660	1760
Разом, грн	7222	6704

Таблиця 2. Вартісна ефективність лікувальних систем з рабепразолом і омепразолом

Показник	Рабепразол (Барол), 40 мг/добу	Омепразол 40 мг/добу
Загальні витрати, грн	7222	6704
Індекс клінічної ефективності, бали	6,0	4,2
Витратна ефективність, грн/бал	1204	1596
Відношення витратної ефективності, омепразол/рабепразол		1,3

Таблиця 3. Корисність витрат лікувальних систем з рабепразолом і омепразолом

Показник	Рабепразол (Барол), 40 мг/добу	Омепразол 40 мг/добу
Загальні витрати, грн	7222	6704
Індекс клінічної ефективності, бали	6,0	4,2
Приріст якості життя, бали	12,7	8,2
Інтегральний показник ефективності лікування	8,0	5,4
Корисність витрат	903	1241
Відношення корисності витрат, омепразол/рабепразол		1,4

(з 2,11±0,22 до 2,75±0,4,  $p > 0,05$ ) і зниження кількості кислотних ГЕР з 66,5±7,1 до 4,19±0,49 ( $p < 0,001$ ) порівняно з 65,7±6,8 до 27,5±3,11 ( $p < 0,01$ ).

На тлі використання рабепразолу (Баролу) поряд зі швидшим зменшенням клінічних проявів ГЕРХ та епітелізацією ерозій більш суттєво підвищується ЯЖ пацієнтів упродовж 1 міс і досягається нижча витратна ефективність (в 1,3 раза) та вищий рівень корисності витрат (в 1,4 раза) порівняно із застосуванням омепразолу.

Список літератури знаходиться в редакції.

# Мебеверин при синдроме раздраженной кишки: преимущества, основанные на доказательствах

**Спазмолитики остаются препаратами первой линии терапии синдрома раздраженной кишки (СРК), но из всего разнообразия лекарственных средств данной группы эффективны лишь некоторые представители. В 2014 году рабочая группа Румынского общества нейрогастроэнтерологии опубликовала отчет по итогам анализа доказательной базы мебеверина в лечении СРК. В данном обзоре приведены наиболее значимые результаты.**

## СРК и спазмолитики

СРК — широко распространенное функциональное расстройство, которое характеризуется абдоминальной болью или дискомфортом, нарушением моторики толстой кишки с изменением частоты и консистенции стула (G.F. Longstreth, 2006). Распространенность СРК, по данным разных авторов, составляет от 10 до 20% популяции (N.J. Talley, 1999; Y.A. Saito, 2002; K.A. Gwee, 2005). Расстройство вызывает не только физическое страдание, но и эмоциональный дискомфорт, нарушение социальных функций и снижение качества жизни.

Патофизиология СРК до конца не изучена, но доказана роль в патогенезе множества факторов, из которых главными считаются следующие:

- дисфункция автономной нервной системы или висцеральная гиперчувствительность (повышенная чувствительность рецепторов кишки к обычным раздражителям — наполнению, растяжению и др.), которые вызывают нарушение моторики кишечника (J. Ritchie, 1973; C.D. Lind, 1991; M. Bouin, 2002);

- психосоциальный стресс, который нарушает нервную регуляцию моторики кишки по оси «мозг-кишечник» (S. Blomhoff, 2001; J. Fichna, 2012);

- перенесенные кишечные инфекции, результатом которых могут стать нарушения состава кишечной микрофлоры, а также всасывания, секреции и других функций кишечного эпителия, что впоследствии может стать базисом хронического расстройства (M. El-Salhy, 2012).

Согласно Римским диагностическим критериям в зависимости от преобладающих нарушений пациентов с СРК можно разделить на клинические группы: СРК с преобладанием диареи (СРК типа D), СРК с преобладанием запоров (СРК-С), смешанный вариант СРК (СРК-М) или неклассифицируемый СРК. Эта классификация помогает индивидуально подбирать симптоматическую терапию, но с течением времени у одного и того же пациента подтип СРК может изменяться (D.A. Drossman, 2005).

Роль фармакотерапии при СРК в основном сводится к контролю симптомов. Специфическое лечение до сих пор не разработано. Из симптоматических средств наиболее выражено влияние на проявления СРК и качество жизни пациентов оказывают спазмолитики (W.D. Chey, 2011). Этот класс препаратов десятилетиями применяется для купирования спастической боли разного происхождения и хорошо изучен. До разработки Римских критериев диагностики СРК это расстройство часто называли «спастической толстой кишкой», обозначая спазм как основную причину болезненных ощущений (J. Valenzuela, 2004). Согласно действующим клиническим руководствам, например рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологии редакции 2009 года, следует назначать спазмолитики для купирования боли или кишечного дискомфорта при СРК (L.J. Brandt, W.D. Chey et al., 2009). Спазмолитики остаются наиболее часто назначаемыми препаратами при данном расстройстве, особенно в европейских странах. У пациентов с преобладанием болевых ощущений спазмолитики составляют первую линию терапии. Клиническая эффективность и безопасность спазмолитиков подтверждены множеством плацебо-контролируемых исследований и метаанализами (T. Poynard, 2001; L. Ruepert, 2011; M.A. Martinez-Vazquez, 2012).

Вместе с тем спазмолитики — это разнородная группа препаратов, которые отличаются по химической структуре, фармакокинетики, фармакодинамике, профилю побочных эффектов. Спазмолитики делятся на классы по механизму действия: гладкомышечные релаксанты, антиму скаринные, антихолинергические агенты, блокаторы кальциевых каналов, агонисты периферических опиатных рецепторов (W.D. Chey, 2011). В настоящее время среди различных групп спазмолитиков при лечении функциональных расстройств пищеварительного тракта отдаются предпочтение селективным миотропным спазмолитикам. Из них мебеверин является оптимальным по эффективности и безопасности.

Мебеверин блокирует быстрые натриевые каналы, расположенные на клеточной мембране миоцита, препятствуя поступлению ионов натрия в клетку. Этот механизм приводит к ослаблению сократительной функции гладкомышечного волокна и способствует устранению спазма, но не вызывает гипотонии. В отличие от антихолинергических препаратов, мебеверин обладает селективностью действия в отношении

гладких мышц пищеварительного тракта, преимущественно толстой кишки. Препарат не оказывает системного действия, что значительно снижает частоту нежелательных эффектов. Поэтому мебеверин хорошо переносится и может быть рекомендован для лечения СРК у пациентов разных возрастных групп, в том числе с сопутствующими заболеваниями.

В 2014 году рабочая группа Румынского общества нейрогастроэнтерологии (Romanian Society of Neurogastroenterology) опубликовала отчет по итогам систематического обзора клинических исследований мебеверина в лечении СРК (D.L. Dumitrascu et al., 2014). По ключевым словам «мебеверин и синдром раздраженной кишки» («mebeverine and irritable bowel syndrome») в базах данных MEDLINE и Кокрановской библиотеке было найдено 54 статьи, опубликованные до 28 сентября 2014 года. После детального анализа 30 из 54 источников исключили по ряду причин (несоответствие объекта изучения, неполное предоставление или дублирование результатов исследований). На основании 24 источников были описаны доказанные клинические эффекты мебеверина у пациентов с СРК.

## Влияние на симптомы СРК

В открытом рандомизированном исследовании с участием 111 пациентов с СРК сравнивались два восьминедельных режима лечения в условиях первичного звена здравоохранения Великобритании: 1) мебеверин в дозе 135 мг три раза в сутки в сочетании с диетой, обогащенной пищевыми волокнами; 2) мебеверин в дозе 135 мг три раза в сутки в комбинации с препаратами семян подорожника 3,5 г дважды в сутки. Обе стратегии достоверно уменьшали интенсивность болезненных ощущений и улучшали характеристики стула по сравнению с исходными показателями (N.D. Charman et al., 1990).

У пациентов с СРК-Д двухнедельная терапия мебеверин в дозе 100 мг 3 раза в сутки достоверно улучшала консистенцию стула ( $p < 0,01$ ) и сокращала частоту дефекаций ( $p < 0,05$ ), что положительно отражалось на общем самочувствии (C.L. Lu et al., 2000).

J. Boisson et al. (1987) изучали долгосрочные исходы и безопасность терапии мебеверин у 89 пациентов с СРК и пришли к выводу, что после четырех недель терапии клинически значимое улучшение (уменьшение болезненных ощущений и вздутия) поддерживалось в течение 12 мес наблюдения.

В открытом многоцентровом восьминедельном исследовании на терапии мебеверин в дозе 200 мг дважды в сутки хорошо отвечали 48-73% пациентов, в зависимости от преобладающих симптомов СРК. Улучшение самочувствия отмечалось до конца наблюдения. Таким образом, было установлено, что продление терапии до 8 нед обеспечивает лучшие результаты (P. Guyot, 1997).

## Влияние на качество жизни пациентов с СРК

Симптомы СРК мешают работе и отдыху, нарушают сон, сексуальную активность, а у некоторых пациентов становятся причиной депрессии и социальной дезадаптации. Поэтому влияние терапии на повседневную активность и качество жизни является важным критерием эффективности.

В открытом исследовании, проведенном в условиях первичной медицинской помощи, пациенты, которые получали терапию мебеверин, за 8 нед отметили улучшение качества жизни (QOL) на 44% на фоне уменьшения интенсивности симптомов СРК на 66% (оба результата статистически достоверны;  $p < 0,001$  относительно исходных показателей). В этом исследовании также преследовалась цель определить факторы, predisполагающие к успеху спазмолитической терапии. Клиническое улучшение и повышение показателя QOL были наиболее выраженными у тех пациентов, у которых симптомы СРК больше ассоциировались со стрессом. Лучшие результаты терапии мебеверин были получены у пациентов со стресс-индуцированными симптомами, коротким анамнезом СРК, альтернирующими характеристиками стула, у больных более молодого возраста и у тех, кто начинал принимать мебеверин впервые (H. Monnikes et al., 2001).

Одним из направлений специализированной помощи пациентам со стресс-индуцированным СРК является когнитивно-поведенческая психотерапия, смысл которой сводится к выработке эффективного адаптивного поведения в стрессовых ситуациях. В одном из исследований сеансы

когнитивно-поведенческой психотерапии в сочетании со спазмолитической терапией мебеверин существенно уменьшали в течение 12 мес проявления дезадаптивного (избегающего) поведения пациентов и симптомы СРК, что положительно отражалось на самооценке, социальном функционировании и общем качестве жизни (S.E. Reme et al., 2010).

## Имеет ли значение лекарственная форма?

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у 213 больных с СРК продемонстрирована сопоставимая эффективность двух режимов приема мебеверина: в капсулах по 200 мг дважды в сутки и в таблетках по 135 мг трижды в сутки. На терапию ответили 70 и 71% пациентов соответственно. Через 8 недель 81 и 75% пациентов соответственно оценили результат лечения как хороший. Врачи, которые, как и пациенты, не знали, какой препарат назначался, отметили улучшение у 70% пациентов, которые получали капсулы дважды в сутки и у 64% пациентов, получавших таблетки трижды в сутки. Несмотря на видимые различия, терапевтическая эквивалентность двух лекарственных форм мебеверина была статистически достоверной (разница меньше 18%;  $p = 0,003$ ). По переносимости два режима терапии не различались (J.S. Gilbody et al., 2000).

Похожие результаты были получены в исследовании, в котором сравнивались капсулы 200 мг мебеверина с продленным высвобождением с классической таблетированной формой по 135 мг (A. Winsemius et al., 2002). По итогам этих экспериментов был сделан вывод о том, что капсулы по 200 мг с продленным высвобождением обеспечивают оптимальную биодоступность и являются хорошей альтернативой таблеткам, поскольку возможность принимать препарат два раза в сутки вместо трех повышает приверженность пациентов. От повышения разовой дозы мебеверина частота побочных эффектов не увеличивается.

## Мебеверин в сочетании с другими видами терапии СРК

С учетом сложности патогенеза СРК оптимальным лечением для больных является комплексное воздействие на все выявленные факторы: спазм, дисбиоз кишечника, психосоциальный стресс, тревогу и др. Поэтому монотерапия применяется редко. В некоторых исследованиях мебеверин изучался в составе комбинированной терапии СРК. Выше уже упоминалось исследование, в котором хорошие результаты показало сочетание когнитивно-поведенческой психотерапии с приемом мебеверина (S.E. Reme et al., 2010).

Ранее британские исследователи установили, что комбинация мебеверина с анксиолитиком флуфеназином и препаратом семян подорожника улучшает самочувствие у 11 из 12 пациентов с СРК и достоверно превосходит по эффективности альтернативную комбинацию спазмолитика с анксиолитиком (гиосцин и флуфеназин) на фоне диеты, обогащенной пищевыми волокнами (J.A. Ritchie, 1980).

Недавний метаанализ мексиканских авторов (M.A. Martinez-Vazquez et al., 2012) подтвердил эффективность комбинации спазмолитиков с нейтральными пеногасителями (например, симетиконом), которые дополнительно уменьшают кишечный дискомфорт.

Еще одно недавнее исследование (S.P. Mishra et al., 2014) показало эффективность комбинации мебеверина с пробиотиком и рилузолем (антагонист NMDA-рецепторов со свойством усиления обратного захвата глутамата), причем терапевтический эффект экспериментальной комбинации достоверно превосходил эффективность комбинаций мебеверина с пробиотиком и пробиотика с амитриптилином.

## Заключение

Таким образом, анализ опубликованных до октября 2014 года данных позволяет заключить, что назначение селективного миотропного спазмолитика мебеверина является эффективной и безопасной терапевтической опцией у больных с разными подтипами СРК. Пероральный прием препарата в простом режиме (два раза в сутки) уменьшает абдоминальную боль, способствует нормализации моторики кишечника и стула. Мебеверин широко применяется в комбинации с другими фармакологическими средствами, а также немедикаментозными методами терапии СРК, что позволяет при индивидуальном подходе достигать повышения качества жизни пациентов с этим распространенным функциональным расстройством.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Ю.М. Степанов, д.м.н., профессор, В.Б. Ягмур,  
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

# Перспективные направления терапии болезней печени

С 18 по 22 октября 2014 года в г. Вене (Австрия) проходила 22-я Европейская гастроэнтерологическая неделя, организованная Европейским гастроэнтерологическим сообществом (UEG). Миссией UEG является постоянное улучшение стандартов ведения гастроэнтерологических больных, содействие улучшению понимания механизмов болезней пищеварительной системы среди населения и медицинского сообщества. Гастроэнтерологическая неделя проводится в крупных городах европейских стран уже в течение 25 лет и является самым большим и престижным мероприятием такого рода. В работе венской конференции приняли участие 13 тыс. делегатов из 113 стран. Озвучены главные достижения гастроэнтерологии и гепатологии 2014 года, часть из которых, а именно обзор публикаций и исследований, наиболее ярко отображающих достижения в гепатологии, представлены далее.

## Лечение HCV-инфекции

Новые поколения препаратов прямого противовирусного действия (DAA — direct antiviral agent) уже широко используются в борьбе с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. Применявшиеся предыдущие два десятилетия интерфероны обладают лишь опосредованным противовирусным действием, имеют множество противопоказаний и побочных эффектов. Преимуществом DAA является их способность непосредственно блокировать выработку вирусных неструктурных белков, необходимых для синтеза вириона. Препараты первого поколения DAA (боцепревил и теллапревил) не оправдали возлагавшихся на них надежд, более того, в новом американском руководстве по лечению хронических вирусных гепатитов [1] специально указано, что ни теллапревил, ни боцепревил уже не рекомендованы для лечения гепатита, вызванного вирусом гепатита С генотипа 1. Результаты клинических испытаний следующих поколений ингибиторов позволили разрешить их применение в Европе и Америке. В таблице 1 указаны DAA, которые или уже утверждены к использованию, или проходят клинические испытания.

Помимо высокой эффективности (у 90-96% пациентов достигается устойчивый вирусологический ответ), преимуществом DAA является более короткий курс терапии и отсутствие значительных побочных явлений. В зависимости от генотипа вируса используются различные режимы приема или одного препарата, или сочетания нескольких препаратов с интерферонами и аналогами нуклеозидов. Достижением 2014 года является введение нового безинтерферонного режима лечения хронических заболеваний печени, ассоциированных с вирусом гепатита С с использованием DAA. В США и Европе одобрены к применению препараты Гарвони (Harvoni) и Виекира Пак (Viekira Pak). В состав Гарвони входит нуклеотидный ингибитор вирусной полимеразы софосбувир и ненуклеотидный ингибитор ледипасвир. Виекира Пак состоит из омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира. Он предназначен для лечения компенсированных и субкомпенсированных циррозов, вызванных вирусом гепатита С генотипа 1. Высокую эффективность этой комбинации DAA в достижении устойчивого вирусного ответа у этой категории пациентов уже подтвердило исследование Turquoise-II [3].

Ниже представлены безинтерфероновые режимы терапии, эффективность которых планируется оценить в будущем (табл. 2).

## Создание вакцины против вируса гепатита С

С момента идентификации вируса в 1992 году создание вакцины от него остается приоритетной задачей вот уже 25 лет. И хотя применение в медицинской практике препаратов прямого противовирусного действия демонстрирует отличные результаты, необходимость в вакцине остается. Это связано и с недоступностью эффективного лечения во многих странах, и с возможностью повторного заражения после успешного лечения. В основе выработки эффективной вакцины лежат случаи спонтанного разрешения остро вирусного гепатита С и исследования особенностей иммунитета группы пациентов, у которых острый гепатит не перешел в хроническую форму. По мнению ученых,

вакцина должна вызывать быстрый ответ Т-хелперов CD4+, который будет сохраняться в течение всей острой фазы инфекции. Вопрос о необходимости нейтрализации антител против цитотоксических Т-CD8+ клеток обусловил выработку двух принципиально разных вакцин [4].

В журнале Science Translational Medicine группой ученых из Америки, Великобритании, Италии и Сингапура были представлены результаты первой фазы клинических испытаний вакцины, которые продемонстрировали ее безопасность и переносимость. Иммуногенный потенциал подтвердился эффективной продукцией противовирусных антител. В настоящее время проводится вторая фаза клинических испытаний, результаты которых будут представлены в 2016 году; вопрос о появлении новой разработки на рынке остается открытым [5].

## Лечение и определение прогноза для больных острыми гепатитами и циррозом печени различной этиологии

После проведения масштабных клинических исследований пересмотрены вопросы о применении некоторых препаратов и прогнозы у пациентов с циррозом печени. Было показано, что ингибиторы протонной помпы не влияют на возникновение спонтанного бактериального перитонита у больных с асцитом. Как предполагалось ранее, эти препараты необходимо принимать с большой осторожностью, так как существует теория о том, что, подавляя желудочную секрецию, они способствуют избыточному бактериальному росту у этой категории пациентов. В связи с нарушенной проницаемостью кишечной стенки транслокация флоры в брюшную полость при наличии асцита может вызвать спонтанный бактериальный перитонит. Ретроспективные когортные исследования австрийских ученых показали несостоятельность таких опасений [6].

## Применение антибиотиков у больных с острой печеночной недостаточностью

По данным когортного исследования, проводившегося канадскими и американскими учеными, профилактический прием антибиотиков не улучшает прогноз для больных с острой печеночной недостаточностью. В ретроспективном исследовании по оценке результатов лечения 1551 пациента показано, что антимикробная профилактика не редуцировала частоту смертей от инфекционных осложнений. Таким образом, антибиотики следует назначать только при доказанном наличии активной инфекции,

позитивных результатов посевов или выраженного клинического ухудшения [7].

## Новый препарат для лечения первичного билиарного цирроза

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — два класса заболеваний, в результате которых происходит деструкция желчных протоков, развивается цирроз и печеночная недостаточность. Настоящий прорыв в лечении был достигнут после введения в терапевтическую практику препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Эффективность терапии оценивается барселонскими и парижскими критериями, которые соответствуют снижению уровня щелочной фосфатазы до трех норм, АСТ — до двух норм и нормализации уровня билирубина в течение года лечения УДХК. Выживаемость пациентов, отвечающих этим критериям, сравнима с таковой в общей популяции [8]. К сожалению, 40% больных с ПБЦ и почти все пациенты с ПСХ остаются резистентными к золотому стандарту антихолестатической терапии. Будесонид также не оправдал возлагавшихся на него надежд и в основном применяется при оверлап-синдроме — сочетании ПБЦ с аутоиммунным гепатитом.

Еще одной возможностью уменьшения токсического действия желчных кислот является стимуляция фарнезоидных рецепторов (ФР). Важной функцией этих рецепторов, которые в большом количестве экспрессируются в печени и кишечнике, является супрессия холестерин-7-альфа-гидроксилазы (СУР7А1) — фермента, тормозящего синтез желчных кислот из холестерина. Естественным лигандом для ФР служит хенодесоксихолевая кислота и в меньшей степени другие желчные кислоты. Среди множества синтезированных миметиков ФР только обетихолевая кислота продемонстрировала гепатопротекторный эффект при ПБЦ [9-12].

Дополнительная функция активированных ФР — модуляция экспрессии генов, ответственных за метаболизм липидов и глюкозы. Этот эффект адресован сосудистым и метаболическим осложнениям ожирения и диабета [13].

Разработку и клинические испытания обетихолевой кислоты проводят американские фармацевтические фирмы Intercept Pharmaceuticals и Cambridge BioMarketing. С 2016 года ВОЗ предполагает включить препарат в Анатомо-терапевтическо-химическую классификацию, в группу «А05 Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей».



Ю.М. Степанов

## Новое в консервативном лечении портальной гипертензии

Известно, что, помимо собственно печеночной недостаточности, неблагоприятный прогноз для больных циррозом печени определяет развитие портальной гипертензии (ПГ). Последствиями ее являются кровотечения из развившихся коллатералей, печеночная энцефалопатия. Хирургическое лечение ПГ имеет свои недостатки, а иногда возможность его проведения отсутствует. Общепринятым методом терапии считается постоянный прием неселективных бета-блокаторов. В последнее время для коррекции ПГ к ним рекомендуется добавлять статины — препараты, традиционно используемые при гиперхолестеринемии в качестве блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы. В случае ПГ используются вазодилатирующие свойства статинов. Доказано, что в развитии ПГ у больных хроническими диффузными заболеваниями печени важную роль играет дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилаторов. И если на стороне вазоконстрикторов большое количество субстанций — это и эндотелин, и ангиотензин II, и норэпинефрин, некоторые цитокины, то в качестве вазодилатора выступает в основном оксид азота, продукция которого и так снижена при циррозе печени [14]. Статины модулируют фермент NO-синтазу, который участвует в продукции оксида азота — основного вазодилатора. Несколькими исследованиями было показано, что добавление симвастатина к бета-блокаторам у больных циррозом печени улучшает печеночную перфузию, достоверно уменьшает печеночно-венозный градиент давления, не влияя на системную гемодинамику [15, 16]. Дополнительный эффект статинов состоит в уменьшении эндотелиальной дисфункции и воспаления. Этот режим лечения рекомендуется применять в основном у тех пациентов, у которых не удалось прервать патологические процессы, ведущие к прогрессированию фиброза и ПГ. Это больше с ПБЦ, резистентные к лечению УДХК, больные с ПСХ, пациенты с наследственными болезнями накопления и с прогрессирующей жировой болезнью печени [14].

## Альфа-помпа при асците

Одним из последних достижений, значительно улучшающих качество жизни больных с асцитом, считают создание альфа-помпы (ALFApump®) — приспособления, которое производит швейцарская компания Sequana Medical AG (рис. 1). Имплантируемое подкожно устройство состоит из насоса

Таблица 1. Препараты прямого противовирусного действия (DDA) [2]

Фармацевтические компании	Нуклеотидные ингибиторы NS5B	Ненуклеотидные ингибиторы NS5B	Ингибиторы комплекса репликации NS5A	Ингибиторы протеаз
Gilead	Софосбувир	Ледипасвир GS-9669	GS-5816	GS-9451 GS-9857
Abbvie		Ласабувир	Омбитасвир АВТ-530	Паритапревил/р АВТ-493
Merck (MSD)	МК-3682 IDХ-459	МК-8876	Элбасвир МК-8408 Саматасвир	Боцепревил Гразопревил
BMS		Беклабувир	Даклатасвир	Асунапревил
Janssen (J&J)		ТМС-055/г	GSK-2336805	Симепревил Теллапревил
Achillion	АСН-3422		АСН-3102	Совапревил

Таблица 2. Планы испытаний безинтерфероновых режимов терапии для лечения HCV-инфекции [2]

2015 г.	2016-2017 гг.
Софосбувир Ледипасвир	Софосбувир GS-5816
Паритапревил Омбитасвир Дасабувир +/- Рибавирин	АВТ-493 АВТ-530
Симепревил Софосбувир	Гразопревил Элбасвир +/- Рибавирин
Даклатасвир Софосбувир	Асунапревил Даклатасвир Беклабувир +/- Рибавирин

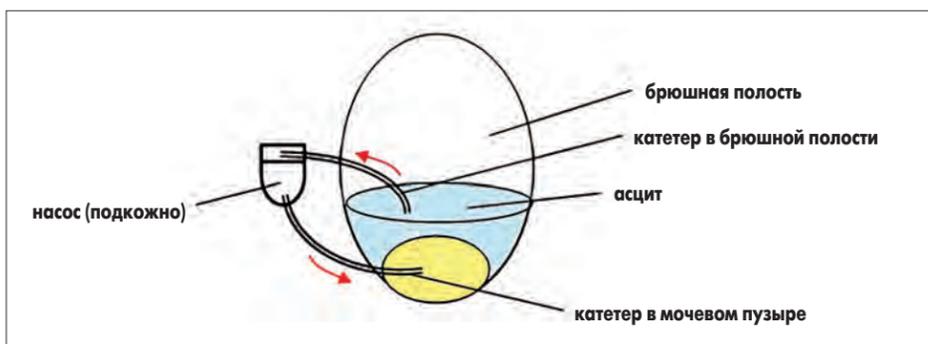


Рис. 1. Принцип роботи альфа-помпи у больових с асцитом

і двох катетерів, один з яких виводиться в мочовий міхур, другий залишається в брюшній порожнині. Вся операція займає близько 45 хвилин. Насос працює, откачуючи по 15 мл рідини з брюшної порожнини в мочовий міхур кожні 15 хвилин. Однієї підзарядки достатньо для виведення 5 літрів асцитическої рідини. Альфа-помпа вирішує ряд проблем: покращує якість життя, допомагає уникнути побічних дій діуретиків і розвитку к ним резистентності. Додатковим зручанням є можливість самостійно включати і вимкнути пристрій (наприклад, на ніч) [17]. Використання альфа-помпи було оцінено в дев'яти великих європейських клініках. По результатам, представленим Р. Bellot, М.В. Welker, G. Soriano, в середньому кількість процедур парацентезу вдалося знизити з 3,4 до 0,2 в місяць [18].

#### Новітнє в екстракорпоральній дезінтоксикації

Уже майже три чверті століття медицина намагається створити пристрій для очищення крові, імітуючий функції печінки і екскреторну функцію нирок. Апарати для гемодіалізу, гемофільтрації, агрегації МАРС і ПРОМЕТЕУС активно використовуються в розвинених країнах, але можливість їх застосування обмежена при гострій або термінальній стадії хронічної печінкової недостатності через розвиваючийся коагулопатії.

Раніше вже предпринимались спроби дезінтоксикації шляхом внутрішньовенного введення наночастинок, здатних захоплювати і утримувати різні токсини. Але метод був обмежений накопиченням частинок у сорбированими токсинами в печінці, що викликало вторинне отруєння, особливо на фоні присутньої печінкової недостатності.

Результати використання нового пристрою, що представляє собою розпечатаний на 3D принтері гідрогелевий матрикс, імітуючий структуру печінки, показали, що розчини токсинів повністю утрачують свої токсичні властивості, а інфекційні агенти – вирулентність. Принцип роботи представлений на рисунку 2.



Рис. 2. Принцип роботи біологічного 3D пристрою для детоксикації – утворення комплексу PDA-токсин [19]

Полидиакетиленові (PDA) наночастиці (зелений колір) встановлені в поліетиленглікольдіакриленовий (PEGDA) гідрогелевий матрикс (сірий колір) з печінково-подібною структурою, що відтворює структуру печінки. Наночастиці приваковують, захоплюють і перетворюють токсини (червоний колір), в той час як 3D матриця з структурою печінкової долки ефективно утримує токсини. Використання цього пристрою в клінічній практиці для екстракорпоральної детоксикації дуже перспективне [19].

Таким чином, сучасним прогресом в гепатології є введення в клінічну практику препаратів прямого протівовірусного дії, принципово нових засобів для лікування холестази, зміни в підходах ведення больових

с печінкової недостатністю і портальною гіпертензією. Використовуючи для екстракорпоральної дезінтоксикації гідрогелевий матрикс, створений з допомогою трьохмерної печатки по подобию печінкової долки, можливо, являється першим кроком в напрямку створення штучної печінки.

#### Література

1. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases. – 2014. – Mode of access: <http://www.hcvguidelines.org>.
2. Tarik A. Optimal IFN-free therapy in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection / A. Tarik, P. Marcellin // *Liver Int.* – 2015. – № 35 (Suppl. 1). – P. 56-64.
3. Asselah T. HCV cirrhosis at the edge of decompensation: Will paritaprevir with ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin solve the need for treatment? / T. Asselah, S. Bruno, A. Craxi // *Journal of Hepatology*. – 2014. – № 61. – P. 1430-1433.
4. Honegger J.R. Will There Be a Vaccine to Prevent HCV Infection? / J.R. Honegger, Yan Zhou, C.M. Walker // *Semin Liver Dis.* – 2014. – № 34(1). – P. 79-88.
5. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory / L. Swadling, S. Capone, R.D. Antrobus et al. // *Sci Transl Med.* – 2014. – № 6. – P. 261-266.
6. Proton Pump Inhibitor Intake neither Predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis or Other Infections nor Increases Mortality in Patients with Cirrhosis and Ascites / M. Mandorfer, S. Bota, Ph. Schwabl et al. // *Plos one.* – 2014. – № 9. – P. 11. – Mode of access: [www.plosone.org/issue/11/e110503](http://www.plosone.org/issue/11/e110503).
7. Effects of Antimicrobial Prophylaxis and Blood Stream Infections in Patients With Acute Liver Failure: A Retrospective Cohort Study. / C.J. Karvellas, J. Cavazos, H. Battenhouse et al. // *Clin Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – № 2. – P. 203-210.
8. New Therapies for Primary Biliary Cirrhosis / A. Floreani, I. Franceschet, L. Perini et al. // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2014. – № 21.
9. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid / G.M. Hirschfield, A. Mason, V. Luketic et al. // *Gastroenterology.* – 2014. – № 14. – P. 530-533.
10. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action / R. Poupon // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2012. – № 36(1) – S. 3-12.
11. Bile Acid derivatives as ligands of the farnesoid X receptor: molecular determinants for bile acid binding and receptor modulation / A. Gioiello, B. Cerra, S. Mostarda et al. // *Curr Top Med Chem.* – 2014. – № 14 (19). – P. 2159-2174.
12. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – № 15(3) – P. 365-72.
13. Neuschwander-Tetri BA Farnesoid X receptor agonists: what they are and how they might be used in treating liver disease / M.G. Silvera, K.D. Lindor // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2012. – № 14 (1). – P. 55-62.

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

### Редакційна колегія

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37635
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Малчанов	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радич	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
	Ірина Сандул	
	Аліна Пасьон	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько	<b>Адреса для листів:</b> вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: <a href="mailto:zu@health-ua.com">zu@health-ua.com</a> ; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>
	Олена Дудко	Контактні телефони: Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу ..... 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження ..... 521-86-98
	Максим Маліков	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Наталія Дехтар	Підписано до друку 30.03.2015 р. Замовлення № ..... Наклад 15 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Юридично підтверджений наклад.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	
	Інна Головова	
	Зоя Маймескул	
	Андрій Присяжнюк	
	Мирислава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалан Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

# Болезнь Крона у детей: состояние проблемы и перспективы ее решения в Украине

**Болезнь Крона - тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое гастроэнтерологам и хирургам известно давно, а в отечественной медицинской статистике было выделено всего два года назад. Пик заболеваемости приходится на возрастные группы 15-35 лет, однако все больше исследователей говорят о том, что болезнь Крона (БК) начинается в детском возрасте. В связи с неспецифическими проявлениями и дефицитом клинической информации выявляемость заболевания у детей остается низкой даже в развитых странах, а в Украине исчисляется десятками случаев. Несмотря на тяжелые инвалидизирующие последствия, проблема БК у детей остается недооцененной, а диагностика и лечение недостаточно финансируются государством. В то же время за рубежом продолжается активный поиск этиологии БК и новых подходов к ее терапии. В интервью с ведущими педиатрами мы попытались выделить ключевые проблемы детской БК в Украине и обозначить пути имплементации лучшего мирового опыта.**

**Руководитель отделения проблем заболеваний органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Маргарита Федоровна Денисова**



**?** Какое место занимает БК среди заболеваний кишечника? Какова, по Вашим данным, распространенность БК среди детского населения Украины?

— Распространенность БК в масштабах страны оценить сейчас нет возможности, поскольку до настоящего времени не проводились соответствующие эпидемиологические исследования. Но у нас есть данные об обращаемости в гастроэнтерологическое отделение ИПАГ, по которым можно судить о том, что в структуре заболеваний кишечника БК занимает около 5%. Это 19-20 детей в год, которые поступают к нам из разных областей Украины, в том числе для повторных обследований и контроля эффективности терапии. Безусловно, реальная распространенность патологии выше.

С 1950-х гг. во всех странах мира воспалительные заболевания кишечника демонстрируют тенденцию к росту. Также в последние годы исследователи констатируют опережающий прирост распространенности БК в сравнении с неспецифическим язвенным колитом (ЯК).

Наши данные совпадают с данными российских и белорусских авторов в отношении возрастного состава детей с БК. К нам в отделение в основном попадают дети старше 7 лет, а пик заболеваемости приходится на подростковый возраст. Мальчики болеют чаще, чем девочки.

**?** Расскажите, пожалуйста, о современных взглядах на этиологию и патогенез заболевания.

— Болезнь Крона является хроническим рецидивирующим иммуновоспалительным заболеванием пищеварительного тракта. Неспецифическое гранулематозное воспаление с характерным язвообразованием может затрагивать все отделы пищеварительной трубки — от ротовой полости до прямой кишки, но все же чаще преобладают поражения терминального отрезка подвздошной кишки и илеоколит. Патологические изменения, как правило, не ограничиваются слизистыми оболочками, как при ЯК, а являются трансмуральными, что приводит к серьезным инвалидизирующим последствиям.

Все предложенные теории происхождения БК не претендуют на превосходство, но и не могут быть исключены. Генетическая предрасположенность подтверждена многими исследованиями. В настоящее время известно около 100 генов, ассоциированных с развитием этого заболевания. Второе большое направление изучения этиологии БК — это поиск связи с инфекционными факторами. В ткани кишечника больных обнаруживаются гранулемы из эпителиоидных клеток и гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса, напоминающие туберкулезные очаги. Кроме того, установлено, что для пациентов с БК характерно значительное превалирование в составе кишечной микрофлоры патогенных бактерий семейств Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Fusobacteriaceae и других над представителями нормальной сапрофитной флоры, причем выраженность дисбиоза коррелирует с активностью заболевания. Однако до сих пор не установлено, является ли дисбиоз причиной или следствием воспалительных заболеваний кишечника.

Результаты предыдущих исследований указывают также на возможную аутоиммунную природу заболевания, но точная причина аутоагрессии иммунной системы неизвестна. При БК наблюдается повышенный Т-хелперный ответ I типа с гиперпродукцией интерлейкина IL-12, γ-интерферона и других провоспалительных цитокинов.

**?** Каковы особенности течения БК у детей?

— У детей БК труднее диагностировать, чем у взрослых, что отмечают и зарубежные коллеги. Период до постановки диагноза может занимать несколько лет, поскольку у детей заболевание часто проявляется симптомами, которые не связаны с кишечником и маскируют истинную природу патологического процесса. Например, кровь в кале, характерная для ЯК, у детей с БК появляется только в половине случаев. Такие проявления, как необъяснимое повышение температуры тела, отставание в росте и наборе веса, не дают повода заподозрить БК и «уводят» врача от своевременной диагностики. У 8% детей, которые поступали в наше отделение и которым впоследствии был установлен диагноз БК, наблюдалась необъяснимая анемия. Процент болей в животе в структуре жалоб выше, но это не та боль, которая тревожит детей и родителей. Транзиторный абдоминальный дискомфорт без рвоты, диареи или запора не расценивается как повод обратиться к врачу.

Течение БК характеризуется значительной вариабельностью. У детей, как и у взрослых, могут поражаться разные

отделы ЖКТ, поэтому клиника определяется фенотипом заболевания и степенью активности воспалительного процесса: преобладает ли поражение тонкой кишки (излюбленная локализация — илеоцекальный переход) или толстой кишки, или же имеется, помимо этого, поражение верхних отделов ЖКТ. Могут иметь место и внекишечные проявления, хотя, по данным зарубежных коллег, у детей они возникают реже, чем у взрослых.

Клинику ЯК описать проще: выделение крови, болевой синдром, диарея, метеоризм. Даже анализируя накопленные данные наших пациентов, сложно выделить характерные проявления БК. В этом заключаются коварство заболевания и проблема его ранней диагностики.

**?** Как осуществляется диагностика БК у детей в Украине? Соответствует ли она требованиям мировых стандартов?

— Наши подходы к диагностике БК у детей полностью соответствуют мировой практике. Основным методом является эндоскопия, которая позволяет оценить уровень и протяженность поражения кишечника, провести первичную дифференциальную диагностику БК и ЯК, а также определить степень активности заболевания по характерным изменениям слизистой оболочки и подслизистого слоя: отечность, контактная кровоточивость (характерная для ЯК, но не для БК), эрозии, язвообразование с поражением всех слоев стенки кишки (язвы-трещины, характерные для БК, но не для ЯК).

Гистологическое исследование биоптатов, взятых во время колоноскопии, обнаруживает морфологические признаки, подтверждающие диагноз ЯК или БК.

Рентгенологические методы также остаются полезными, например, для визуализации аномалий развития и положения кишечника, которые могут становиться преморбидным фоном для воспалительных заболеваний. Компьютерная томография позволяет лучше оценить состояние стенки кишки. Другой вопрос, что полное диагностическое обследование доступно даже не во всех клиниках областного уровня.

Для оценки состояния ребенка в динамике под наблюдением педиатра или семейного врача европейские коллеги предложили педиатрический индекс активности БК (PCDAI). Он учитывает самочувствие ребенка и результаты простых лабораторных тестов, которые могут быть выполнены в любом лечебном учреждении. Проблема заключается в том, что при БК самочувствие может не соответствовать реальной картине патологических изменений кишечника.

Наше отделение является клинической базой курсов повышения квалификации

педиатров, и мы знакомим их с мировым опытом в области диагностики БК, учим использовать в своей практике PCDAI. Тем не менее выявляемость БК в Украине остается очень низкой. Врачи еще недостаточно знают о воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

**?** Разработаны ли протоколы оказания медицинской помощи детям с БК в Украине? Изменились ли за последнее время подходы к лечению данной патологии в нашей стране и за рубежом?

— Первый отечественный протокол диагностики и лечения БК вошел в унифицированный клинический протокол по оказанию медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения, утвержденный Приказом МЗ Украины № 59 от 29.01. 2013 г. Он основан на данных доказательной медицины и лучшим мировым опытом. А теперь нам предстоит работа по обновлению протокола с учетом новых данных, опубликованных в европейском Консенсусе по педиатрической БК в этом году. Его авторами стали ведущие эксперты Европейской организации по борьбе с БК и язвенным колитом (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), а также Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN). В консенсусе сделано много уточнений по вопросам диагностики и лечения БК, и нужно их проанализировать применительно к украинским реалиям.

**?** Существуют ли отличительные особенности лечения БК у детей и взрослых?

— Принципы лечения и классы препаратов те же, но правильно назначить терапию не менее трудно, чем поставить диагноз, из-за вариабельности течения заболевания. Основой терапии остаются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК; месалазин) при легких формах, комбинация месалазина с кортикостероидами — при заболевании средней тяжести, присоединение иммуносупрессоров и иммунобиологических препаратов — при тяжелом течении БК.

**?** Иммунобиологические препараты активно применяются в мировой практике. Насколько широко они используются в Украине?

— Опыт применения иммунобиологической терапии (препаратов моноклональных антител к фактору некроза опухоли TNF-α) у детей относительно небольшой по сравнению со взрослыми. Тем не менее в клинических исследованиях, проведенных за рубежом, у детей с БК получены обнадеживающие данные, на основании которых даны новые рекомендации по назначению анти-TNF препаратов в консенсусе ECCO/ESPGHAN-2014. На сегодня в Украине из иммунобиологических препаратов для применения у детей с БК зарегистрирован инфликсимаб

(Ремикейд). Ожидается регистрация адалимумаба (препарат Хумира). Возможно, у детей биологическая терапия будет даже актуальней, чем у взрослых, в связи с более ранним назначением, когда еще не успевают развиваться серьезные осложнения. Но в Украине еще нет опыта ее применения.

Если в ближайшем будущем все-таки будет доказана инфекционная природа БК (а исследования по этой теме сейчас активно проводятся в США и Европе), то, возможно, во главу угла будет поставлена антибактериальная терапия, и биологические препараты займут нишу в терапии тех пациентов, которые недостаточно отвечают на этиотропное лечение.

### ? Есть ли поддержка государства в оказании помощи детям с БК?

— В настоящее время такой поддержки нет, поскольку нет государственной программы. ЯК и БК в нашей стране по-прежнему считаются редкими заболеваниями и в структуре гастроэнтерологической патологии находятся на последних местах. Но важно отметить, что эта патология часто приводит к инвалидизации еще в детском возрасте. Дети с БК и их родители сталкиваются с большими трудностями, начиная от поисков специалиста и возможностей проведения необходимого диагностического обследования и заканчивая высокой стоимостью лечения и реабилитации, которая никак не покрывается государством. Кроме того, БК всегда создает серьезные ограничения в повседневной жизни и реализации планов. Для больных практически недостижимо получение хорошего образования и профессии, создание семьи. Поэтому проблема БК является медико-социальной и требует активных действий медицинского сообщества и организаторов здравоохранения.

### ? Каким образом можно улучшить ситуацию с оказанием помощи детям с БК в нашей стране?

— Нужна на учно-практическая программа диагностики и лечения БК в Украине, и ее проект уже подготовлен. На очереди его доработка с участием главных специалистов и подача на утверждение в МЗ.

Первая задача — собрать сведения о распространенности БК. И даже если нет возможности провести эпидемиологические исследования во всех областях, то можно составить представление о масштабах проблемы, опираясь на данные крупнейших профильных на учных центров. Это, например, кафедры детской гастроэнтерологии и педиатрии в Харькове, Львове, Одессе, Полтаве. Для начала можно оценить обращаемость к врачам с патологией кишечника, провести скрининговое анкетирование родителей детей в организованных детских коллективах. Это не требует больших финансовых затрат, но даст ценную информацию. Реальные эпидемиологические данные позволят актуализировать проблему на государственном уровне и оценить потребность в ресурсах для ее решения.

Вторая задача программы — это обучение врачей, которое можно проводить в формате выездных семинаров, телеконференций с участием в качестве лекторов ведущих специалистов. Базой для проведения телемостов может быть наш институт.

Третий шаг — обеспечить необходимый уровень обследования детей с подозрением на воспалительные заболевания кишечника (эндоскопия, рентгенография, морфологические исследования) хотя бы в областных больницах. В настоящее время не все учреждения областного уровня и работающие там специалисты готовы взять на себя ответственность за постановку диагноза БК, для его подтверждения пациентов направляют к нам. Отсюда большие задержки с диагностикой и, соответственно, — с началом лечения.

Важным аспектом проблемы воспалительных заболеваний кишечника является преемственность ведения больных, когда дети становятся взрослыми и переходят в компетенцию соответствующих специалистов. Поэтому необходимо найти консенсус между педиатрами, гастроэнтерологами и хирургами.

**Президент Ассоциации педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов Украины, главный внештатный детский гастроэнтеролог МЗ Украины, руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадьевич Шагрин**



### ? Почему, по Вашему мнению, проблема педиатрической БК остается недооцененной?

— Действительно, БК остается одной из наименее изученных болезней желудочно-кишечного тракта, особенно у детей. Существует дефицит знаний о факторах риска, патофизиологии, особенностях клиники БК в детском возрасте. По данным статистики, которая ведется в развитых странах, распространенность БК увеличивается с каждым годом. Так, если в 1985 г. заболеваемость, по данным ВОЗ, составляла 10 случаев на 100 тыс. населения в год, то в 1998 — уже 30 случаев на 100 тыс. населения. Есть данные о росте заболеваемости БК у детей в таких европейских странах, как Великобритания и Швеция.

В отечественной научной литературе отсутствуют сведения о распространенности БК среди детского населения, поскольку эта болезнь долгое время считалась «прерогативой» взрослых. Только в 2013 г. в отчетные документы медицинской статистики была включена графа «болезнь Крона». Раньше эту патологию у детей учитывали как «хронический колит». До сих пор БК у детей считается редкостью. Всего, по данным за 2013 г., в Украине зарегистрировано меньше 100 детей с БК. Объясняется это как спецификой отечественного здравоохранения, так и объективными диагностическими трудностями. Безусловно, материально-техническая база украинских клиник зачастую не соответствует международным стандартам. Но и за рубежом диагностика БК у детей также проблематична. По данным разных авторов, средняя продолжительность диагностического поиска с момента появления первых клинических симптомов составляет от 9 мес до 3 лет. Образцом в этом отношении является Швеция, где средняя длительность течения до постановки диагноза БК составляет 6 мес.

### ? С чем связаны такие задержки с постановкой диагноза?

— На начальной стадии заболевания симптомы неспецифичны и не дают повода заподозрить серьезную патологию ЖКТ. У детей раннего возраста БК практически не диагностируется, хотя они также могут болеть. Независимо от локализации процесса, общими симптомами являются абдоминальная боль, кровь в стуле, диарея, лихорадка, потеря массы тела или отставание в ее наборе; но они могут быть выражены незначительно. При поражении подвздошной кишки развиваются симптомы аппендицита или кишечной непроходимости. При вовлечении прямой кишки заболевание может манифестировать как острый парапроктит или перианальными проявлениями — зудом, мацерациями, трещинами, свищами. Кроме того, БК может сопровождаться внекишечными проявлениями — поражениями кожи, васкулитом, суставным синдромом, афтозным стоматитом. При локализации воспаления в желудке и двенадцатиперстной кишке клиническая картина поначалу напоминает хронический гастрит или дуоденит. Затем присоединяются слабость, субфебрильная температура тела, трофический дефицит и анемия. Внекишечные проявления БК могут предшествовать, сопровождать или возникать независимо от динамики поражений кишечника.

Диагноз БК у детей устанавливается на основании анамнестических и клинических данных, результатов рентгенографии, УЗИ, КТ, эндоскопии, ректороманоскопии, гистологического исследования биоптатов, а также иммунологических и генетических маркеров. Методы диагностики такие же, как у взрослых, но в педиатрии очень часто ограничено применение инвазивных методов, хотя только они позволяют вовремя установить диагноз. Чем меньше возраст ребенка — тем более дорогостоящее оборудование используется и тем труднее технически выполнить необходимые обследования. Поэтому пик выявления БК приходится все-таки на подростковый возраст. Даже «золотой стандарт» диагностики заболеваний кишечника — колоноскопия, не всегда позволяет определить локализацию поражения, поскольку для БК характерна неравномерность (чередование пораженных и интактных участков слизистой оболочки). Эндоскопическое обследование не всегда проводят до илеоцекального угла и дистальных отделов подвздошной кишки, в которых часто локализуется поражение. Его протяженность в ЖКТ может варьировать от 3–4 см до 1 м и больше. Поскольку при БК в процесс вовлекаются глубокие слои стенки кишки, при эндоскопии открывается только «верхушка айсберга». Дифференциальная диагностика между ЯК и БК на основании морфологических изменений не всегда возможна; у 10–20% больных не удается уточнить диагноз. Новые методы, такие как МРТ, видеокапсульная эндоскопия, значительно расширяют диагностические возможности, но их доступность еще очень ограничена.

### ? Как можно повысить выявляемость БК среди детей?

— Необходимо обучение врачей в регионах с вовлечением в этот процесс профильных научных центров, областных специалистов, а также специалистов по эндоскопической диагностике и морфологов. Возможно, потребуется разработка методических рекомендаций, содержащих четкие морфологические и эндоскопические

критерии. Педиатр не может поставить диагноз без заключений эндоскописта и морфолога, а эти этапы диагностики в отношении педиатрической БК хорошо работают лишь в нескольких областных центрах Украины. Остальные направляют детей для уточнения диагноза в наш институт и Национальную детскую специализированную больницу «Охматдет».

### ? Какие направления в лечении БК на сегодня вы считаете самыми перспективными?

— На сегодня БК не поддается излечению ни терапевтическими, ни хирургическими методами. Основной задачей лечения является достижение и поддержание ремиссии и приемлемого качества жизни больных, профилактика рецидивов и осложнений. При БК воспаление и язвообразование в разных отделах ЖКТ осложняются кровотечениями, перфорацией, внутренними и внешними свищами, стенозами и перианальными абсцессами, что приводит к ранней инвалидизации больных.

Терапия БК предусматривает влияние на все известные звенья патогенеза и последствия поражения ЖКТ: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительные средства, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, коррекция дефицитных состояний, нарушений коагуляции, иммунокоррекция. Для решения этих задач применяются диетическая и медикаментозная терапия, хирургическое лечение.

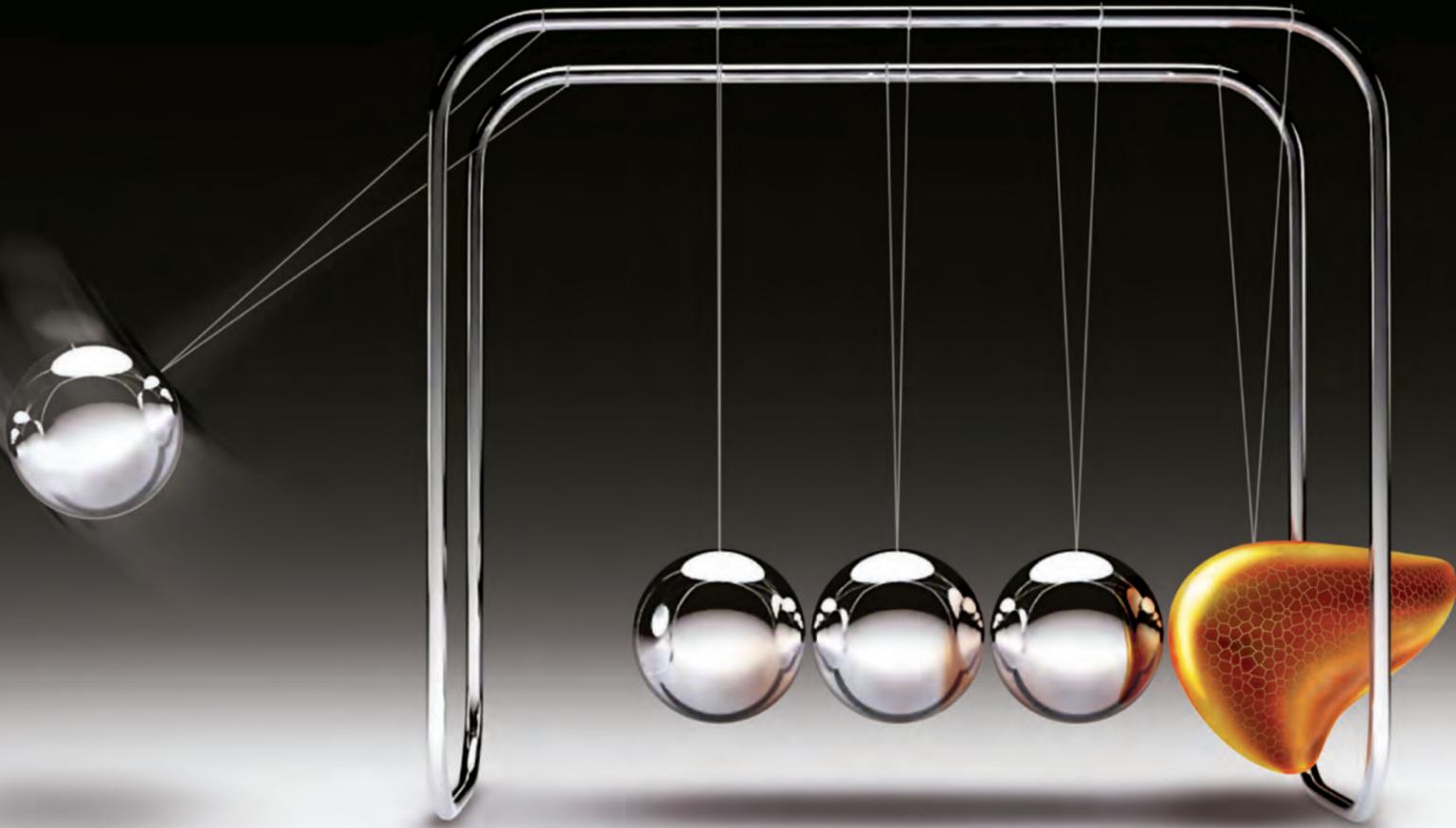
Роль препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при БК ограничена. Как показали плацебо-контролируемые исследования и их метаанализ, аминосалицилаты в высоких дозах могут привести к ремиссии заболевания только при его минимальной или умеренной активности. При неэффективности 5-АСК сегодня чаще применяются топические кортикостероиды. Среднетяжелые формы БК, которые не реагируют на терапию аминосалицилатами и топическими кортикостероидами, требуют назначения системных кортикостероидов. Если не наблюдается ответа на терапию кортикостероидами (гормонорезистентная форма заболевания), переходят к следующей ступени — назначению иммуносупрессоров (азатиоприна или метотрексата).

При гормонорезистентности или гормонозависимости возрастает роль альтернативных подходов к терапии. Иммунобиологические (антицитокиновые) препараты хорошо себя зарекомендовали у взрослых пациентов и, по данным последних клинических исследований, также могут быть эффективными у детей. Наиболее изученными являются препараты моноклональных антител к ФНО — инфликсимаб и адалимумаб.

В связи с перспективностью иммунобиологической терапии у детей сейчас создается рабочая группа по обновлению унифицированного клинического протокола с учетом последних данных доказательной медицины и положений европейского консенсуса ECCO/ESPGHAN-2014. Так, в новом консенсусе пересмотрены подходы к гормональной терапии, роли 5-АСК.

Лечебная стратегия при БК определяется также характером осложнений. При рефрактерном течении заболевания возникает необходимость в хирургическом отключении пораженных отделов кишечника или их резекции. Операция может потребоваться при развитии токсической дилатации или массивном кровотечении, и при образовании внешних или внутренних свищей.

# ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ\*



## Ессенціалє® форте Н

по **2** капсули під час їжі\*\* **3** рази на добу **3** місяці<sup>1</sup>



**Гепатопротектор на основі «Ессенціальних фосфоліпідів»®, який відновлює клітини печінки\*\*\***

\* В більшості випадків деякі захворювання печінки протікають безсимптомно.<sup>3</sup>

\*\* Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води.

\*\*\* Доведено в експериментальних дослідженнях.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01.

<sup>2</sup> Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

<sup>3</sup> Драпкина О.М., Смирин В.И., Івашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ: Болезни органов пищеварения. — 2011. — № 28.

Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Перед застосуванням препарату уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

[www.essentiale.ua](http://www.essentiale.ua)

**SANOFI** 

## ЗМІСТ

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Болезнь Крона у дітей:</b> состояние проблемы и перспективы ее решения в Украине . . . .	10-11
<b>Особливості перебігу захворювань</b> гастродуоденальної зони у підлітків О.Г. Шадрін, О.А. Бельська . . . . .	30-32
<b>Микробиота кишечника и здоровье человека.</b> Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника И.Э. Кушнир . . . . .	41-43
<b>Нейроэндокринная опухоль</b> червеобразного отростка Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов и др. . . . .	50-51

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

<b>Гладком'язові клітини і патерни моторики</b> товстої кишки як терапевтичні мішені при синдромі подразненого кишечника: механізми дії отилонію броміду Дж. Ріхтер, Ф. Еспін, Д. Галлего та ін. . . . .	3, 15
<b>Патогенетичні й фармакоеконімічні аспекти</b> гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на сучасному етапі Г.В. Осьодло . . . . .	5-6
<b>Мебевєрин при синдроме раздраженной кишки:</b> преимущества, основанные на доказательствах . . . . .	7
<b>Билиарные гамартомы:</b> современное представление, диагностика, тактика ведения М.Б. Щербинина, С.И. Кожан . . . . .	21
<b>Обзор материалов 22-й Европейской</b> гастроэнтерологической недели Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, А.Э. Дорофеев и др. . . . .	25-27
<b>Медикаментозный литолиз</b> при желчнокаменной болезни. Действительно ли этот метод работает? Т.А. Соломенцева . . . . .	32-33
<b>Сравнительная эффективность</b> схем эрадикационной терапии А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева, Е.Г. Курик и др. . . . .	35-37
<b>Публикации 2014 года,</b> которые могут изменить клиническую гастроэнтерологию . . . . .	38-39
<b>Постхолецистэктомический синдром:</b> диагностика и лечение П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова, И.П. Солуянова и др. . . . .	53
<b>Кісти брижі кишечника</b> В.П. Перепелиця, В.С. Хоменко, В.В. Сікол . . . . .	56

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
Українська гастроентерологічна асоціація  
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр  
Київське товариство гастроентерологів

## Науковий симпозиум з міжнародною участю

## XVII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Результати доказової медицини в клінічну практику»

16-17 квітня, м. Київ

*Місце проведення:* Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9).

У рамках симпозиуму буде проведено Європейський післядипломний курс «Нові задачі і методи вирішення проблем при захворюваннях шлунково-кишкового тракту», організований Європейською асоціацією гастроентерології, ендоскопії та нутриціології (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) разом із НМАПО ім. П.Л. Шупика. Керівник курсу – професор Пітер Малфертайнер.

## Організаційний комітет

Тел.: +38 (057) 700-45-39, +38 (057) 700-45-42  
Електронна адреса: gastro\_endo@ukr.net

## ІНФОРМАЦІЯ

## Поєднати приємне з корисним запрошує готель-резорт «Озерний край»!



Острівець краси та спокою серед численних озер, райський куточок на Землі серед пахучих оксамитових трав, територія казкового відпочинку – так називають комплекс «Озерний край» місцеві та відвідувачі.

Ця база відпочинку розташована приблизно за 20 км та в 25 хвилинах їзди від м. Львова у мальовничому та затишному містечку Пустомити.

До послуг гостей:

- зручні номери;
- вишукані страви національної та європейської кухні, що здивують навіть найвимогливіших гурманів;
- унікальне поєднання чудових краєвидів, створених природою, та сучасних технологій;
- насичена екскурсійна програма;
- допомога в організації святкових урочистостей та романтичних подій;
- різноманітні дитячі розваги;
- можливість скористатися спортивним майданчиком, сауною, набути досвіду зимової риболовлі, оволодіти тонкощами більярду та настільного тенісу;
- мінізоопарк.

Готель-резорт «Озерний край» – не лише чудове місце для релаксу, а й прекрасний майданчик для бізнес-спілкування та налагодження ділових стосунків, проведення тренінгів, семінарів, круглих столів, майстер-класів і корпоративних заходів, адже тут наявні конференц-зали різних розмірів, необхідне додаткове обладнання (мультимедійний проектор, екран, DVD-програвач, фліпчарт та ін.), забезпечується якісне обслуговування кавабрейків та фуршетів. Для клієнтів розроблені спеціальні цінові пропозиції та знижки.

Хочете втекти від шаленого ритму мегаполісу? Відпочити з користю для душі та тіла? Владнати поточні робочі справи швидко та ефективно? Отримати європейський сервіс високого гатунку, не виїжджаючи за межі України? Це можливо!

Відвідайте готель-резорт «Озерний край» та переконайтесь на власні очі!

E-mail: restaurant@o-k.in.ua  
ICQ: 685812181  
+38 (032) 247-16-20  
+38 (067) 341-85-97

Бронювання: reservations@o-k.in.ua  
Готель-резорт «Озерний край»  
81100, Львівська область,  
м. Пустомити, вул. Ставкова, 60

**З М І С Т**

**ГЕПАТОЛОГІЯ**

**Перспективні напрямки**

**терапії болезней печени**

Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур ..... 8-9

**Возможности применения**

**эссенциальных фосфолипидов в комплексном лечении вирусных гепатитов**

Н.В. Харченко ..... 19

**Глутатион в норме и при патологии:**

**биологическая роль и возможности клинического применения**

О.Я. Бабак ..... 22-23

**Эссенциальные фосфолипиды**

**при заболеваниях печени: научные данные и практические аспекты**

Н.В. Харченко, К-Д. Гундерманн ..... 28-29

**Вирусный гепатит В:**

**современное состояние проблемы в Украине и ближайшие перспективы**

С.В. Федорченко, М.Б. Щербинина ..... 46-48

**Применение урсодезоксихолевой кислоты**

**в лечении вирусных гепатитов: веские аргументы «за»**

..... 49

**Мембранопротекция препаратами фосфолипидов**

**при неалкогольной жировой болезни печени: больше чем вспомогательная терапия**

..... 55

**КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

**Валидация Харфилдской шкалы –**

**инструмента оценки качества очищения кишечника для исследований и клинической практики**

М. Halphen, D. Heresbach, H.-J. Gruss et al. .... 40

**Профилактика гнойно-воспалительных**

**осложнений в колопроктологии: возможности и преимущества орнидазола**

..... 45

**ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА**

**Атрофічний гастрит:**

**використання сироваткових біомаркерів у діагностиці**

В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко, К.В. Баранніков ..... 17-18

**Спазмомен®**

Отилонію бромід, 40 мг

- **Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>**
- **Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>**
- **Отилонію бромід добре переноситься<sup>2</sup>**

Інформація\* щодо застосування препарату **СПАЗМОМЕН®**

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію бромід 40 мг.  
**Левозани.** Синдром подразненого кишечника (СПК) і болі, пов'язані зі спазмом дистальних відділів кишечника.  
**Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.  
**Льодні реакції.** Препарат не спричиняє атропіноподібних побічних дій. Були поодинокі повідомлення про реакції гіперчутливості, включаючи, шкірні висипання, свербіж, кропив'янку у постмаркетинговому періоді. Крім цього, були повідомлення про наступні побічні реакції: Нервова система: запаморочення. Травний тракт: нудота, біль у животі. Загальні порушення: загальна слабкість.  
**Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він не призначений для застосування пацієнтам з дефіцитом лактази, галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.  
**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Невідомо.

\* За докладнішою інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® від 05.04.13 №274.  
**Виробник:** Берлін Хемі АГ, Гюнцер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.  
**Представництво:** Берлін Хемі/ А. Менаріні Україна ГмбХ в Україні - Київ, вул. Березилівська, 29.  
Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.  
P. O. Box 1832 Україна № UA/17148/01/01. Інформація про рецептурний лікарський засіб.  
Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.  
1. Battaglia G. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 1998; 12(10):1003-10  
2. Clave P. et al.; Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2011;34(4):432-42



**АНОНС**

**Вельмишановні колеги!**

18–19 червня 2015 р. у м. Дніпропетровську відбудеться III наукова сесія Інституту гастроентерології під назвою: «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», яку проводить ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які відбудуться у 2015 р., реєстраційний номер 140.



- Наукова програма заходу охоплює питання:
- епідеміології захворювань органів травлення;
  - етіології та патогенезу (зокрема, експериментальні дослідження);
  - профілактики, діагностики та лікування (в т.ч. хірургічного) захворювань органів травлення;
  - дитячої гастроентерології;
  - міждисциплінарний підхід до вирішення проблеми.

**Проблеми, які виносяться на обговорення в рамках конференції**

- кислотозалежні захворювання: причини виникнення, особливості перебігу, нові підходи до консервативного і хірургічного лікування патології;
- хвороби підшлункової залози: невирішені питання і перспективи розробки нових методів у діагностиці і лікуванні.

Конференція буде працювати в режимі пленарних засідань, сателітних симпозіумів, лекцій і круглих столів. Під час конференції буде розгорнута виставка лікарських препаратів фармацевтичних фірм.

Під час роботи конференції будуть проведені конкурси: молодих вчених, а також кращих наукових робіт, опублікованих у збірнику «Гастроентерологія» № 3 і № 4 2014 р. та № 1 і № 2 2015 р.

Видача сертифікатів учасників відбу деться 19.06 з 14.30 до 15.00 згідно з номером реєстрації.

Більш детальна інформація про конференцію буде розміщена на сайті інституту [gastro.org.ua](http://gastro.org.ua) у розділі «Конференції».

В роботі конференції планують узяти участь провідні вчені України та інших країн.

В дні роботи конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній-виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.



Дж. Ріхтер, Ф. Еспін, Д. Галлего, П. Вергара, М. Хіменез, П. Клаве, Іспанія

## Гладком'язові клітини і патерни моторики товстої кишки як терапевтичні мішені при синдромі подразненого кишечника: механізми дії отилонію броміду

Продовження. Початок на стор. 3.

на метахолін і холінергічний збудливий потенціал переходу викликала деполаризацію мембран та скорочення гладких м'язів. Отилонію бромід дозозалежно інгібував обидві відповіді. Крім того, цей препарат зменшував метахолін-індуковану деполаризацію мембран і подальше скорочення гладких м'язів. Прямий анти-мускариновий ефект отилонію броміду також був продемонстрований Martinez-Cutillas і співавт. (2013).

Відомо, що M3-рецептори беруть участь у секретії кишкового соку (Hirota, McKay, 2006). Отилонію бромід здатний селективно інгібувати M3-рецептори (Lindqvist et al., 2002). Це вказує на наявність у препарату антисекреторного ефекту, який може мати велику клінічну цінність у пацієнтів з СПК з переважанням діареї.

### Тахікінінові рецептори

Тахікініни – збуджуючі нейротрансмітери, які широко представлені в гастроінтестинальному тракті і відіграють значущу роль у патогенезі СПК (Holzer, Holzer-Petsche, 1997, 2001). У кишковій нервовій системі представники сімейства тахікінінів субстанція Р і нейрокінін А експресуються збуджуючими первинними аферентними нейронами, висхідними вставними нейронами, а також між'язовими і підслизовими внутрішніми первинними аферентними нейронами. Міжм'язові еферентні мотонейрони, які іннервують циркулярні та поздовжні шари м'язів, вивільняють субстанцію Р і нейрокінін А в якості збуджуючих котрансмітерів ацетилхоліну (Auli et al., 2008).

Крім нейронів, тахікініни також експресуються в інших клітинах гастроінтестинального тракту (Santicioli et al., 1999; Holzer, Holzer-Petsche, 2001). Тахікініни проявляють свої ефекти шляхом взаємодії з нейрокініновими рецепторами 1 (NK1-), 2 (NK2-) і 3 (NK3-), кожен з яких має специфічні агоністи й антагоністи (Santicioli et al., 1999). NK1-рецептори розташовуються на гладком'язових клітинах, нейронах та інтерстиціальних клітинах Каджала, а також у залозах і ентероцитах гастроінтестинального тракту. NK2-рецептори представлені переважно в гладких м'язах, а NK3-рецептори – в нейронах (Holzer, Holzer-Petsche, 1997; Costa et al., 1996; Furness, Sanger, 2002).

Вперше взаємодію отилонію броміду з NK-рецепторами виявили Santicioli і співавт. (1999), що продемонстрували інгібіторну дію препарату на скорочення циркулярних м'язів товстої кишки, викликані агоністами NK1- і NK2-рецепторів. У цьому дослідженні було встановлено, що отилонію бромід інгібує передачу NK2-сигналу, безпосередньо зв'язуючись із рецепторами, а NK1-сигналу – непрямым шляхом, пригнічуючи вхід позаклітинного кальцію.

### Кальцієві канали L-типу

Кальцієві канали L-типу експресуються гладком'язовими клітинами гастроінтестинального тракту і відповідають

за інфлюкс внутрішньоклітинного кальцію при деполаризації гладких м'язів після збуджуючої (мускарино- або тахікінінергічної) стимуляції (Holzer, Holzer-Petsche, 2001). Багатостороння участь кальцієвих каналів L-типу в скороченні гладких м'язів робить їх стратегічною мішенню для спазмолітичних агентів. Ще в 1983 р. Maggi і співавт. встановили, що отилонію бромід має прямий блокуючий ефект щодо кальцієвих каналів, про що свідчило інгібування  $K^+$ -індукованої мобілізації у гладком'язових клітинах. У наступних дослідженнях було продемонстровано, що отилонію бромід взаємодіє з кальцієвими каналами L-типу на молекулярному рівні (Evangelista et al., 1998). Блокада цих каналів під дією отилонію броміду призводить до пригнічення контрактильної відповіді на різні збуджуючі стимули і забезпечує спазмолітичний ефект препарату.

### Кальцієві канали T-типу

За вхід кальцію у гладком'язові клітини відповідають переважно кальцієві канали L-типу, проте кальцієві канали T-типу також беруть участь у регуляції гастроінтестинальної моторики (Beyder, Farrugia 2012; Lee et al., 2007). Цей тип  $Ca^{2+}$ -каналів виявляється в різних клітинах, у тому числі гладком'язових, а також інтерстиціальних клітинах Каджала тонкого й товстої кишки (Gibbons et al., 2009; Huizinga et al., 1991; Smirnov et al., 1992; Xiong et al., 1995). Активація кальцієвих каналів T-типу призводить до просування повільної хвилі від клітин Каджала до гладком'язових клітин, модулюючи збудливість останніх (Lee et al., 2007). У низці досліджень було встановлено, що отилонію бромід у терапевтичних концентраціях має специфічні інгібіторні властивості щодо кальцієвих каналів T-типу (Strega et al., 2010; Evangelista et al., 2000), які проявляються значущим зниженням скоротливості гладких м'язів товстої кишки.

### Нікотинні рецептори

Механізм дії отилонію броміду вивчається переважно на гладком'язових клітинах. На сьогодні отримано докази того, що нерви тонкого кишечника також піддаються впливу отилонію броміду, і це може робити внесок у спазмолітичний ефект препарату. Gandia і співавт. (1996) встановили, що отилонію бромід, діючи на молекулярному рівні, інгібує передачу сигналів по нікотинних ацетилхолінових рецепторах, які експресуються в багатьох тонкокишкових нервах і полегшують нейротрансмісію. Цей ефект, імовірно, реалізується за допомогою вбудовування молекули отилонію броміду в каналну пору ацетилхолінового рецептора, що порушує дифузію іонів калію і натрію через кондуктивну пору під час активації рецептора. Таким чином, отилонію бромід безпосередньо взаємодіє з нікотинними ацетилхоліновими рецепторами на молекулярному рівні, зменшуючи гіперзбудливість нейронів.

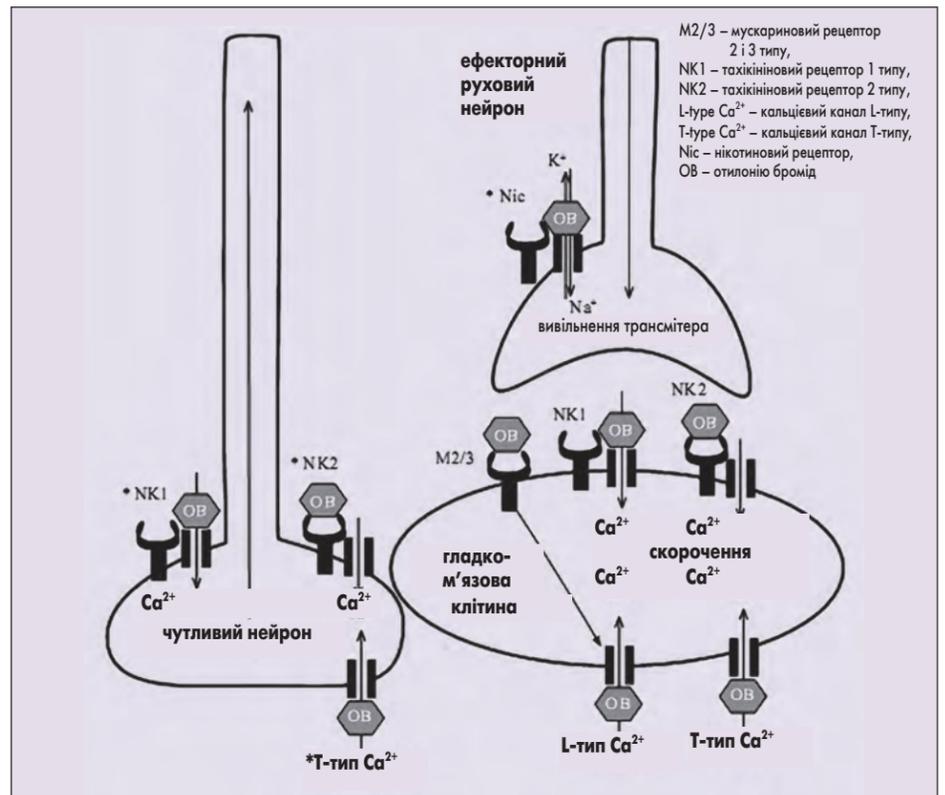


Рис. 2. Взаємодія отилонію броміду з рецепторами нейрогормонів і кальцієвими каналами гладком'язових клітин, моторних і сенсорних нейронів гастроінтестинального тракту. Отилонію бромід інгібує мобілізацію кальцію із позаклітинних джерел шляхом прямої блокади рецепторів нейрогормонів і кальцієвих каналів, що зменшує контрактильну відповідь гладком'язових клітин і, можливо (позначено \*), знижує збудливість сенсорних нейронів і еферентних рухових нейронів

### Вісцеральний біль

Біль і дискомфорт у животі є частими симптомами СПК і пов'язані із сенситизацією інтестинальних аферентних нервів та порушеною центральною обробкою сигналу (Drossman et al., 2002; Voeckxstaens et al., 2013). Унаслідок вісцеральної гіперчутливості сигнали з гастроінтестинального тракту, які у здорових осіб не викликають сенситизації, у пацієнтів з СПК проявляються болем (Drossman et al., 2002). Лікування отилонію бромідом знижує частоту абдомінального болю і зменшує здуття (Clave et al., 2011; Battaglia et al., 1998; Chang et al., 2011). Цей терапевтичний ефект може досягатися за допомогою низки механізмів. Так, розслаблення гладких м'язів під дією отилонію броміду може зменшувати біль і дискомфорт у животі, оскільки ці симптоми можуть викликатися підвищеною скоротливістю тонкої та товстої кишки (Chey et al., 2001). Крім того, встановлено, що отилонію бромід впливає на вісцеральну чутливість незалежно від моторики. У дослідженні Czimmert і співавт. (2001) було продемонстровано зниження вісцеральної чутливості у відповідь на розтягнення баланом ректосигмоїдного відділу у пацієнтів з СПК. Підвищення болювого порогу, що спостерігалось в цьому дослідженні, вказує на пряму взаємодію отилонію броміду і чутливих аферентних нервів. Цей ефект частково може досягатися за допомогою пригнічення NK-рецепторів, а також кальцієвих каналів L- і T-типу гастроінтестинального тракту в інших тканинах, крім гладких м'язів. Встановлено, що активація нейрональних NK1- та NK2-рецепторів стимулює і сенситизує вісцеральні нерви та бере участь у розвитку абдомінальної гіперчутливості (Holzer, Holzer-Petsche, 2001; Toulouse et al., 2000; Maggi, 1997). Таким чином, отилонію бромід, пригнічуючи тахікінінергічні сигнали, може зменшувати біль і дискомфорт у животі у пацієнтів з СПК. Кальцієві канали L- і T-типу, що експресуються гангліями дорсальних корінців, забезпечують сенсорну іннервацію гастроінтестинального тракту (Mendelowitz et al., 1995). На експериментальних моделях у тварин було встановлено, що при СПК спостерігається підвищувальна регуляція кальцієвих каналів L-типу, а їх фармакологічна блокада інгібує вісцеральний біль, що свідчить про

залученість цих каналів у розвиток гіперчутливості (Qian et al., 2013). Отилонію бромід діє як антагоніст кальцієвих каналів L-типу, що може частково пояснювати сприятливий ефект препарату щодо болювих симптомів, які виникають за допомогою цього механізму. Нещодавно було виявлено, що кальцієві канали T-типу можуть бути ще однією потенційною мішенню для модулювання вісцерального болю (Marger et al., 2011). У цьому дослідженні в ноцицептивних первинно аферентних нейронах товстої кишки було ідентифіковано ізоформу  $CaV_{3.2}$  кальцієвих каналів T-типу, а її генетичне або фармакологічне інгібування на моделі СПК сприяло зменшенню болю. Отже, блокада кальцієвих каналів T-типу в сенсорних аферентних нервах товстої кишки може полегшувати абдомінальний біль і дискомфорт у пацієнтів з СПК, які отримують отилонію бромід.

Таким чином, отилонію бромід має широкий спектр фармакологічних властивостей, які проявляються локально і в сукупності забезпечують спазмолітичні ефекти та зменшення болю при СПК (рис. 2).

Дослідження механізмів дії препарату на молекулярному, клітинному і органному рівнях показали, що отилонію бромід проявляє різнобічні взаємодії з гладком'язовими клітинами і кишковою нервовою системою, зокрема в терапевтично значущих концентраціях змінює основні патерни моторики, інгібує M- і TK-рецептори, кальцієві канали L- і T-типу. Комбінована дія отилонію броміду на патерни моторики та сенсорні аференти дозволяє вважати цей препарат унікальним спазмолітиком, найбільш ефективним у лікуванні пацієнтів з СПК зі здуттям і абдомінальними спазмами, пов'язаними з підвищеною рухливістю товстої кишки. У недавніх дослідженнях було встановлено, що отилонію бромід може успішно застосовуватися при інших гастроінтестинальних розладах зі схожими симптомами, зокрема при дивертикулярній хворобі (Jung et al., 2010; Spiller, 2012).

Rychter J., Espin F., Gallego D. et al., Colonic smooth muscle cells and colonic motility patterns as a target for irritable bowel syndrome therapy: mechanisms of action of otilonium bromide. Ther Adv Gastroenterol 2014; 7 (4): 156-166.

Переклад з англ. Олексій Терещенко





Добавляет  
ценность диагноза



СИНЭВО  
медицинская лаборатория

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

**Дослідження шлункових сироваткових біомаркерів є досить привабливими для лікарів-практиків та пацієнтів завдяки очевидній перевазі над інструментальними обстеженнями – малоінвазивності. Вони стають альтернативою або фіброзогастрогастроуденоскопії (ФЕГДС) з біопсією слизової оболонки шлунка (СОШ), або зондовим методом дослідження шлункової секреції.**

Сироваткові біомаркери можуть бути корисними в таких ситуаціях: при виявленні атрофічного гастриту, ідентифікації його субтипів (бактеріальний, аутоімунний), що опосередковано пов'язано з первинною профілактикою раку; при скринінг-діагностиці онкологічних захворювань шлунка; у клінічному моніторингу перебігу вже діагностованих пухлин. Не виключається застосування біомаркерів і в проведенні функціональної діагностики шлункової секреції.

У 1915 році Paul Saxl вперше довів, що концентрація пепсиногену в крові безпосередньо пов'язана з інтенсивністю виділення шлункового соку. Після цього спостерігалася зростаюча зацікавленість низки дослідників, які намагалися впровадити в клінічну практику відповідні маркери. Вагомий внесок в розробку цих питань зробив американський гастроентеролог I. Michael Salmoff, якому вдалося визначити підкласи пепсиногенів, значення їх перерозподілу та конкретні кореляції з шлунковою кислотністю.

Пепсиноген I (PGI) секретується в основному головними та частково шийковими клітинами слизової тіла й дна шлунка. Пепсиноген II (PGII) продукується залозами всієї СОШ, а також бруннеровими залозами дванадцятипалої кишки (ДПК). Ідентифіковано 7 ізоформ пепсиногену людини: з першого по п'ятий входять до групи PGI, шостий та сьомий – до групи PGII. Ці ізоформи розрізняються за молекулярною масою, електрофоретичною рухливістю. PGII становить усього 30% від загальної вмісту пепсиногенів у СОШ. Крім PGI і PGII, шлунок людини містить 3-й, імунохімічно відмінний пепсиноген, на частку якого припадає менше 5% протеолітичної активності.

Концентрації PGI, PGII та співвідношення PGI/PGII є основними індикаторами функціонального стану СОШ. Сироваткова концентрація PGI має сильний кореляційний зв'язок з кількістю та щільністю головних клітин у СОШ.

Дослідження шлункової секреції, зокрема кислотоутворюючої функції, є традиційною складовою діагностики хвороб шлунка. При цьому важливим є встановлення факту вкрай низької кислотності, яка може бути предиктором ризику розвитку раку шлунка, особливо на тлі наявного атрофічного гастриту. Адже саме атрофічний гастрит виявляють у 90% хворих на рак шлунка. Тому вважається, що своєчасна діагностика атрофії СОШ має бути першим етапом встановлення ризику щодо виникнення раку шлунка. Ґрунтується це положення на фундаментальних дослідженнях Р. Соггеа. Формування інтестинального раку шлунка закономірно проходить низку послідовних дискретних морфологічних стадій (так званий каскад Соггеа): поверхневий гастрит – атрофічний гастрит – метаплазія тонкокишкового типу – метаплазія товстокишкового типу – прогресуюча дисплазія й рак in situ, що завершується інвазивним раком. Цей процес перебігає зазвичай протягом 20-30 років. У людини з поширеною атрофією СОШ відносний ризик захворіти на аденокарциному в 30 разів більший, ніж у здорової.

За логікою викладеного слід очікувати високу кореляцію між показниками діагностики кислотоутворюючої функції СОШ та концентраціями пепсиногенів. Але проведені Derakhshan і співавт. порівняльні дослідження із залученням гістологічного методу, визначенням сироваткових PGI і PGII, кислотної продукції при аспіраційній титриметрії з максимальним гастринним тестом (MAO) показали доволі

В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; К.В. Баранніков, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## Атрофічний гастрит: використання сироваткових біомаркерів у діагностиці

скромні результати. Коефіцієнти кореляції Спірмена між MAO та PGI, а також співвідношенням PGI/PGII становлять  $r=0,38$  та  $r=0,30$  відповідно, що вірогідно пояснюється відомими методологічними недоліками зондової аспірації шлункового соку. Вирішення цих проблем за допомогою ендоскопічної аспірації на тлі пентагастринового тесту дозволили К. Іїїма отримати дещо кращі результати. Коефіцієнти кореляції з тими ж показниками становлять  $r=0,40$  та  $r=0,53$  відповідно.

Такі невисокі кореляційні зв'язки пояснюються тим, що кислотопродукція зумовлена загальною кількістю парієтальних клітин, а не головних, які продукують пепсиногени. При атрофічних процесах відбувається зменшення загальної кількості залоз і, відповідно, зменшення обох типів клітин. Водночас у загальній сукупності пацієнтів з гастритами переважають особи з нормальною або підвищеною кислотністю. Концентрація пепсиногенів у цих двох когортах особливо не відрізняється. За нашими спостереженнями, при пептичній виразці ДПК, коли очікується найбільш потужна шлункова секреція, вона навіть менша, ніж при гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби (ГЕРХ). Сироваткові PGI та PGII є високочутливими маркерами виявлення атрофічних змін у шлунку, і при математичній оцінці зв'язку концентрації цих біомаркерів з кислотністю в підгрупі пацієнтів з гіпоацидністю зв'язок є надзвичайно вираженим. Причому одні дослідники вважають його більш суттєвим для PGI, а інші, переважно з азійських країн, – для співвідношення PGI/PGII.

Зв'язок концентрації пепсиногенів з шлунковою кислотністю потребує обговорення практично важливого аспекту – вплив на їхню концентрацію в сироватці при прийомі інгібіторів протонної помпи (ІПП), які є домінуючими в гастроентерологічній практиці, а хворі можуть їх приймати й самостійно. Наші власні спостереження довели факт суттєвого наростання концентрації PGI та PGII, пов'язаного з ацидоінгібуванням (рис. 1). Тому при визначенні цих біомаркерів варто відмінити ІПП, як це робиться при проведенні інтрагастральної рН-метрії. Утім, якщо розглядати цільову групу досліджень – хворих на атрофічний гастрит, у них через відсутність активної кислотопродукції не буде ані її пригнічення, ані закономірного наростання PGI та PGII. Отже, похибка саме в цих пацієнтів буде несуттєвою, особливо якщо йтиметься про показник співвідношення PGI/PGII.

«Стрибок» концентрації PGI ( $>7,0$  мкг/л) при прийомі ІПП може бути використаний як критерій адекватного кислотоінгібування у хворих з нормо-гіперакцидністю, що значно покращує інформативність класичного ІПП-тесту.

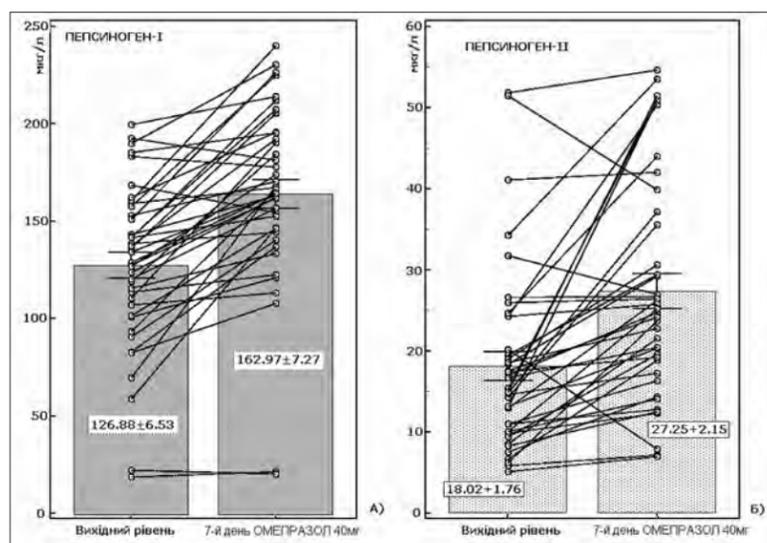


Рис. 1. Динаміка PGI (А) та PGII (Б) на тлі прийому омепразолу

Питання щодо ідентифікації атрофічних змін в антральному відділі шлунка на сьогодні вирішується за допомогою визначення гастрину-17 (G-17). G-17, або «малый гастрин», секретується G-клітинами антрального відділу СОШ. Він відрізняється від «великого гастрину» – гастрину-34, який виділяється клітинами підшлункової залози й не пов'язаний з атрофією СОШ. Висока кислотність пригнічує секрецію G-17. У здоровому шлунку білкова стимуляція та гіпоацидність призводять до збільшення рівня G-17. При прогресуючому або тяжкому атрофічному гастриті антрального відділу шлунка базальний рівень G-17 у сироватці є низьким, не спостерігається збільшення його концентрації й після стимуляції. Величина зниження концентрації G-17 і відповідь на стимуляцію залежать від ступеня атрофії: чим більше виражена атрофія, тим менше зростання рівня G-17. Також низький рівень G-17 натше ( $<1$  пмоль/л) у осіб з нормальними показниками секреції, особливо при Нр-негативному статусі, може означати високу кислотність із ризиком розвитку тяжких форм ГЕРХ. На практиці цей біомаркер було застосовано фінськими дослідниками під керівництвом Р. Сірропен в середині 90-х років минулого століття. Вони ж, інтегрувавши визначення G-17 з PGI, PGII та дослідження антитіл до *Helicobacter pylori* (Hr), розробили комплексний діагностичний тест під назвою «ГастроПанель», що поставляється компанією BioHit (рис. 2). Це обстеження є основою проведення так званої серологічної біопсії. Питання, наскільки вона є кращою за традиційну біопсію, залишається відкритим. При проведенні порівняльних досліджень «патогістологія – PGI, PGII» у більшості випадків чутливість щодо виявлення початкових стадій атрофії становить 75-95%, а специфічність – 84-93%. Інформативність G-17, за даними різних дослідників, варіює в більшому діапазоні, але в цілому принципово не відрізняється. Вважається, що у сироваткових біомаркерів перевага полягає в тому, що вони надають інтегративну оцінку функціонально-морфологічного стану СОШ. Водночас атрофічний процес СОШ є, як правило, вогнищевим, і тому не виключена ситуація отримання хибнонегативного результату при гастробіопсії з неуразеною ділянкою. На думку експертів, сироваткові біомаркери менш інформативні, ніж звичайна біопсія, зокрема є окремі критичні публікації щодо практичного використання «ГастроПанелі» та аналогічних комерційних наборів. Утім, зацікавленість у використанні сироваткових біомаркерів невпинно зростає. Продовжуються наукові дослідження з пошуку оптимальних порогових рівнів біомаркерів, які є досить мінливі залежно від популяцій, в яких проводять спостереження. Можливо, доречним буде застосування не сталих порогових значень, а значень, які б змінювалися від співвідношень з іншими показниками, як, наприклад, це зроблено у «ГастроПанелі». Фактично там фігурує три порогові рівні G-17 та два для PGI (рис. 2). Великі дослідження щодо застосування біомаркерів проводяться в Китаї та Японії. Зокрема, в Японії PGI, PGII, G-17 входять до національних протоколів скринінгу передракових ушкоджень шлунка. Вочевидь, існують міжрасові та міжетнічні розбіжності щодо норми функціонального стану СОШ. Непрямим чином це відображається на рівнях захворюваності й вимагає проведення досліджень, які б враховували ці особливості.

Одним з таких факторів є ступінь ураження популяції Нр. Як відомо, Нр спричиняє розвиток хронічних гастритів, пептичної виразки й аденокарциноми шлунка. Тому в «ГастроПанелі» присутній тест ідентифікації в сироватці крові антитіл IgG до Нр. Це дає змогу з'ясувати

Продовження на стор. 18.

В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; К.В. Баранніков, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Атрофічний гастрит: використання сироваткових біомаркерів у діагностиці

Продовження. Початок на стор. 17.

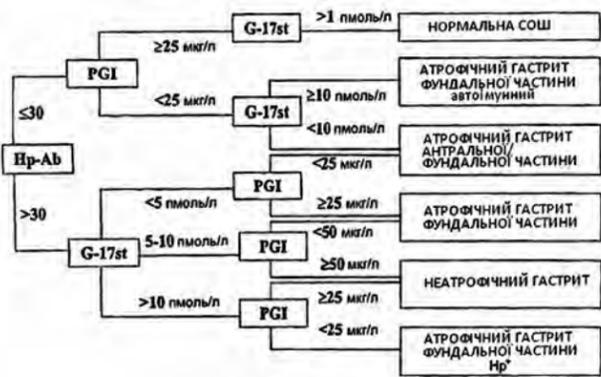


Рис. 2. Алгоритм виявлення уражень шлунка при тестуванні на «ГастроПанелі»

етиологію гастриту в 80% випадків (частота гастриту типу В у популяції). Причому відповідний титр антитіл зберігається навіть після випадкової ерадикації внаслідок прийому антибіотиків при супутніх інфекціях (bronхіти, гайморити, урогенітальні інфекції). У випадку коли клініцист визначається щодо необхідності виконання ерадикації Нр за показаннями, а вони згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу IV охоплюють практично всіх дорослих інфікованих осіб, актуальним є використання тестів на виявлення не антитіл до Нр, а антигенів. Для цього, наприклад, проводиться фекальний тест. Він же є методом контролю після ерадикації Нр.

Маркером високої вірулентності мікроорганізму є CagA (Cytotoxin-associated gene A)-протеїн, який до того ж вважається найбільш відповідальним фактором ризику розвитку аденокарцином. Він являє собою гідрофільний протеїн масою 128 кД, який зв'язується з епітеліальними клітинами та фосфорилується в ЕРІУ А-зоні, що й зумовлює підвищення ризику виникнення аденокарциноми. Швидкий уреазний тест, дихальні (C13-14) тести, тест на фекальний антиген не дають змоги ідентифікувати саме цей агресивний штам збудника. Реальним практичним кроком може бути визначення в крові антитіл IgA до CagA. Це дозволить клініцисту в деяких клінічних ситуаціях розширити показання щодо призначення ерадикаційної терапії, проводити її більш наполегливо з обов'язковим контролем якості такого лікування.

Стосовно ж атрофічного гастриту, то він може бути й не пов'язаним з інфікуванням Нр. Йдеться про аутоімунний гастрит з продукцією антитіл до власних парієтальних клітин. Підозра на таке ураження може виникнути при виявленні в «ГастроПанелі» відсутності антитіл до Нр, зі зниженим рівнем PGI <math>< 50</math> мкг/л або співвідношенням PGI/PGII <math>< 3</math> та високим рівнем G-17 (>10 пмоль/л), що свідчить про ураження саме фундальної залози шлунка. Остаточоно встановити це ураження допоможе безпосереднє визначення сироваткових антитіл до парієтальних клітин. Показаннями до такого дослідження також може бути виявлення інших аутоімунних захворювань, які часто супроводжують цей вид гастриту (вітиліго, тиреоїдит, В<sub>12</sub>-фолієводефіцитна анемія).

Зазначені вище дослідження – PGI, PGII, G-17, антитіла до Нр (комплекс «ГастроПанель»), фекальний антиген Нр, антитіла до вірулентного CagA+ штаму Нр, антитіла до парієтальних клітин – комплексно вирішують переважну частину практичних завдань етіологічної та функціональної діагностики гастритів. На сьогодні вони є доступними і в Україні завдяки мережі європейських медичних лабораторій «Сінево». Зважаючи на те, що явища гастриту можуть виникати в осіб без диспепсичних скарг або у хворих з GERX, подібні дослідження показані великій частині популяції. Слід наголосити на тому, що сироваткові біомаркери (PGI, PGII, G-17), спрямовані на виявлення атрофічних змін СОШ як передракової патології шлунка, є наразі суттєвою проблемою гастроентерології. Хоча й існує тенденція до зниження кількості злоякісних новоутворень шлунка в Україні, поганий прогноз захворювань зумовлює високу смертність пацієнтів. За національною статистикою, смертність від раку органів травлення в два рази вища, ніж смертність від раку легень; в 5,5 разів вище, ніж смертність від раку молочної залози й злоякісних пухлин іншої локалізації. Нестандартизований показник захворюваності на рак шлунка в Україні у 2012 р. становив 24,7 на 100 тис. населення проти 28,3 у 2004 р. Смертність від цього захворювання за останніми даними національного канцер-реєстру (2012 р.) становить 18,4 на 100 тис. населення.

Блок-асоційовані маркери при карциномах органів травного тракту можуть визначатися в звичайних пробах крові рутинними біохімічними й імунохімічними методами. Серед таких маркерів слід згадати такі.

Раковий ембріональний антиген (РЕА) – глікопротеїн, який продукується травним апаратом плода. Після народження ген, відповідальний за синтез РЕА, супресується, що призводить до припинення синтезу цього білка. РЕА – загальний пухлинний маркер, і тому він відображає стан злоякісного процесу будь-якої локалізації (легені, молочні залози), але особливо виражене збільшення спостерігається при пухлинах травного тракту. РЕА є білком гострої фази, його рівень може підвищуватися у хворих з аутоімунними захворюваннями, хронічними гепатитами та цирозами печінки, при панкреатитах, пневмонії, запальних захворюваннях товстої кишки і т. ін. Надмірний рівень РЕА відзначається у здорових курців. Усе це свідчить на користь невисокої специфічності цього онкомаркера. Однак у всіх випадках, крім злоякісних новоутворень, рівень РЕА не перевищує двохразового збільшення норми (<math>< 10</math> мг/л) і нормалізується при клінічному одужанні або відмові від тютюнопаління. Помічено, що навіть на ранніх етапах формування пухлин збільшення концентрації РЕА має експонентний характер, тобто дуже швидко перевищує норму на порядки.

Інший глікопротеїн – СА 19-9 – також у нормі продукується клітинами епітелію шлунково-кишкового тракту плода. У незначних концентраціях СА 19-9 у нормі може виявлятися в дорослих у клітинах слизового епітелію, підшлункової залози, печінки й легень. Нормальні значення СА 19-9 у сироватці крові дорослих не перевищують 37 од./мл. Цей маркер елімінує виключно через жовч, і тому навіть незначний холестаза істотно підвищує рівень СА 19-9 (норма <math>< 100</math> од./мл). У зв'язку з цим концентрація СА 19-9 може підвищуватися при холелітазі, гепатохолестиститі, муковісцидозі.

Серед онкомаркерів відомий також глікопротеїн СА 72-4 (Tumor-Associated Glycoprotein – TAG 72). Він був ідентифікований за допомогою гістохімічних методик в аденокарциномах низки органів, включаючи карциному товстої кишки, шлунка, підшлункової залози. СА 72-4 можливо ідентифікувати при недрібноклітинному раку легень. У фізіологічних умовах СА 72-4 синтезується в епітелії стравоходу, шлунка й підшлункової залози плода та в дуже малих кількостях – в ендотеліальних клітинах дорослих людей. Концентрація маркера СА 72-4 у здорових людей не перевищує 2,5 МО/мл. Найбільш високі концентрації СА 72-4 спостерігаються в пацієнтів з аденокарциномою шлунка. При критичному рівні 3 МО/мл СА 72-4 має специфічність 100% і чутливість від 32 до 48%, що дозволяє у спішно проводити диференціальну діагностику аденокарциноми шлунка в гастроентерологічних хворих. Характерно, що чутливість закономірно наростає з прогресуванням стадії раку – 31, 48, 68% та 88% пацієнтів відповідно від I до IV стадії хвороби. Отже, СА 72-4 є онкомаркером, перспективним для моніторингу перебігу захворювання й ефективності терапії при аденокарциномі шлунка.

Умовно всі перераховані онкомаркери відомі як «онкофетальні». У цілому їх застосування обмежене, оскільки вони недостатньо специфічні для будь-якої однієї пухлини або типу пухлин, а їх присутність у крові безпосередньо залежить від біологічної маси клітин пухлини. Вважається, що ці біомаркери не стільки підходять для скринінгу карциноми, скільки для визначення прогнозу й моніторингу захворювання, ранньої ідентифікації метастазів і рецидивів пухлини. Наприклад, у дослідженнях із визначення сироваткових онкомаркерів у хворих з верифікованим діагнозом раку шлунка чутливість цих тестів була невисокою, зокрема РЕА – 24,2%; СА 19-9 – 41%; СА 72-4 32,6%.

Сироваткові онкомаркери є непрямим методом діагностики метастазів раку шлунка, що може бути вирішальним при визначенні показань для хірургічного лікування. Цікаво, що одночасне зростання у сіх трьох онкофетальних маркерів при раку шлунка не відбувається. Але синхронне підвищення двох будь-яких онкомаркерів (РЕА, СА 19-9, СА 72-4) вказує на метастазування карциноми шлунка з імовірністю більше 72-83,3%. Зростання концентрації одного з пухлинних маркерів не є діагностично значущою ознакою метастазування. Виняток становить тільки РЕА, зростання якого більш як у 1,5 рази свідчить про наявність метастазів з імовірністю 80,0%, але за умови відсутності тютюнопаління, запальних процесів у організмі та інших чинників. Тільки для онкомаркера

СА 72-4 доведена достатня інформативність у якості предиктора незадовільного прогнозу.

Дещо вища чутливість, ніж у попередніх онкомаркерів, спостерігається при визначенні принципово іншого онкомаркера – метаболічного Суфра 21-1. Це відносно новий маркер, який визначається за допомогою двох моноклональних антитіл, спрямованих проти певного фрагмента цитокератину 19. Імуногістохімічні дослідження показують, що цитокератин 19 міститься в переважній більшості пухлин. У крові підвищені концентрації Суфра 21-1 виявляють при недрібноклітинній карциномі легень, раку матки, деяких пухлинах голови й шиї. Клінічна значущість наростання сироваткових титрів Суфра 21-1 при раку шлунка вивчається. Сама чутливість при аденокарциномі I-III стадій низька – до 6%, але при метастазуванні в черевину, легень, печінку, регіональні лімфовузли спостерігається кількісно-якісний стрибок і, таким чином, у хворих з IV стадією раку, тест виявляється позитивним у 2/3 випадків. Подібне явище характерне й для рецидивів раку в раніше пролікованих (прооперованих) пацієнтів. Японськими дослідниками під керівництвом В. Nakata був визначений пороговий рівень патологічного зростання Суфра 21-1 (>5 нг/мл, а також обґрунтована висока специфічність тесту. При інших гастроентерологічних захворюваннях (в основному при цирозі печінки) хибнопозитивні результати спостерігаються лише в 2,6%.

Онкологи рекомендують моніторинг онкомаркерів у такій послідовності: 1) до початку специфічного лікування; 2) після виконання радикальної операції на 7-10-й день; 3) після завершення курсу хіміо- або радіотерапії; 4) з інтервалом три місяці впродовж одного (двох) років лікування; 5) з інтервалом 6 місяців впродовж наступних років диспансерного спостереження; 6) при підозрі на рецидив або метастазування.

Хоча перші сподівання щодо специфічності й чутливості більшості з 200 ідентифікованих науковцями онкомаркерів не виправдалися, раціональний підхід до використання цих тестів та їх комбінацій, а також зважена інтерпретація результатів забезпечать неухильне зростання клінічної значущості цього розділу діагностики. На сьогодні тривають пошуки нових онкомаркерів, які могли б не тільки констатувати наявність метастазів, а й бути інструментом раннього виявлення злоякісних пухлин. Наприклад, вважається перспективним визначення рівнів експресії вільнорозчинних форм рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) та судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR). У цьому випадку достатньо залучення до традиційної технології імуноферментного аналізу принципово нових методів. Основний пошук науковців спрямований на вивчення молекулярно-генетичної картини, а саме: зміни в онкогенах p53 (5,6,7,8 ex), C-kit, B-Raf, APC, K-ras, E-cadherin, DPDY, p16. Тут необхідно застосовувати найсучасніші методики полімеразної ланцюгової реакції. У Китаї активно вивчається залучення до скринінг-діагностики раку шлунка процесу ушкодження ДНК внаслідок метилювання. Методом мас-спектрометрії з високою роздільною здатністю австралійським дослідникам вдалося довести високу інформативність щодо ранньої діагностики раку шлунка комплексної оцінки нових біомаркерів – афаміну, кластерину, гаптоглобіну й вітаміну D-зв'язуючого білка (vitamin D binding protein). Оригінальний підхід до ранньої діагностики запропонований минулого року в Китаї із застосуванням аспіратів шлункового соку. Виявилось, що у 70% хворих на рак шлунка спостерігається підвищення експресії довгої некодуєчої РНК lncRNA-AA174084.

Таким чином, широке впровадження в роботу гастроентерологів, онкологів та сімейних лікарів України сироваткових біомаркерів для діагностики атрофічного гастриту та спорідненої патології є нагальним практичним завданням. На жаль, відсутність власної потужної виробничої бази призвело до того, що більшість таких обстежень виконуються лише як фрагменти науководослідних розробок з ініціативи самих науковців. Досить складною є система ліцензування комерційних тестів для наших лабораторій. У цьому ключі слід надати належне мережі лабораторій «Сінево», яка змогла вирішити ці логістичні проблеми та забезпечити українських лікарів та їхніх пацієнтів якісними європейськими тестами, що дозволяє вивести діагностику та контрольоване лікування на сучасний рівень.

Список літератури знаходиться в редакції.

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії  
Национальной медицинской академии послеподипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Возможности применения эссенциальных фосфолипидов в комплексном лечении вирусных гепатитов Обзор многоцентровых исследований

**Наиболее распространенными заболеваниями печени на сегодняшний день являются вирусные гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольный стеатогепатит. Недостаточная эффективность этиотропного лечения или его недоступность стимулируют поиски и развитие альтернативных средств медикаментозной терапии. Не ослабевает интерес ученых и практикующих врачей к гепатопротекторам. Одним из наиболее изученных представителей данной группы являются эссенциальные фосфолипиды.**

По статистике Международного Альянса по борьбе с гепатитами почти треть населения Земли (около 2 млрд человек) инфицированы различными гепатотропными вирусами, из них 350 млн страдают хроническими формами вирусных гепатитов. Каждый двенадцатый житель планеты живет с хроническим гепатитом В или С. Также известно, что вирусы гепатита В и С являются основной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы в мире (около 78% случаев). Одна из самых актуальных проблем современной гепатологии — хронические формы вирусного гепатита С (ВГС), так как именно они составляют 25% от общего количества показаний к трансплантации печени. Ежегодно гепатитом С инфицируется 3-4 млн человек. Значительная распространенность хронического ВГС среди населения всего мира (около 185 млн больных) обуславливает актуальность разработки и внедрения в клиническую практику наиболее эффективных и наименее токсичных фармакологических средств.

Согласно данным главного гепатолога Германии профессора Michael Mann использование тройной безинтерфероновой терапии в настоящее время занимает доминирующую позицию в лечении ВГС. Она включает назначение следующих групп препаратов:

- ингибиторов протеаз (телапревир, боцепревир, симепревир, фалдапревир, асунапревир, совапревир и др.);
- ингибиторов белка NS5a (даклатасвир, ледипасвир, саматасвир);
- ингибиторов полимеразы (софосбувир, делеобувир).

Комбинация ингибиторов NS5a и второго поколения NS3/4a протеазы или полимеразы без интерферона, но в комбинации с рибавирином обеспечивает очень хороший результат (стабильная вирусологическая ремиссия в 90% случаев) при всех генотипах ВГС, при этом токсичность препаратов менее выражена, а курс лечения более короткий, чем в случае использования интерфероновой терапии. Необходимо обратить внимание и на то, что тройная безинтерфероновая терапия значительно замедляет прогрессирование печеночной недостаточности у больных с компенсированным и декомпенсированным циррозом (M. Manns, P. Ferenci, 2014).

Продолжаются дискуссии вокруг создания вакцин против вирусных гепатитов. С одной стороны, проблема уязвимости и распространения ВГС среди населения частично может быть связана с отсутствием на сегодняшний день вакцины против данного вируса. С другой стороны, успешная вакцинация против гепатита В обусловила появление новой проблемы — наряду с тем, что частота острых форм этой инфекции снизилась, количество пациентов с хроническими формами в лучшую сторону не изменяется. Кроме того, отмечается увеличение частоты возникновения стертых, асимптомных, диагностически трудных форм гепатита В (В.Г. Никитин, 2011).

Также известно, что нормальная функциональная активность печени прямо пропорционально зависит от качества пищи и воды. Согласно данным статистики из существующих на планете запасов воды доля пригодной к употреблению составляет

только 2%, однако и эта вода загрязнена. В то же время в составе пищевых продуктов содержится много веществ, способных нарушить физиологические метаболические процессы в гепатоцитах. К ним относят:

- трансизомеры жирных кислот, повышающие уровень липопротеидов низкой плотности и тем самым нарушающие прежде всего жировой обмен;
- пальмовое масло;
- синтетический глутамат;
- избыток соли;
- стабилизаторы, загустители с красителями и т.д.

Следует отметить, что несмотря на наличие множества факторов (алкоголь, вирусы, лекарственные средства, экзо- и эндотоксины, неблагоприятная экологическая обстановка), провоцирующих развитие патологических процессов в печени, существует общий механизм повреждения гепатоцитов. Как результат, нарушается целостность мембраны клеток, активируются процессы перекисного окисления липидов и возникает энергетический дисбаланс. Любой патологический процесс, происходящий в печени, сопровождается повреждением фосфолипидных мембран гепатоцитов. Лабораторным подтверждением служит цитолитический синдром (развивается при клеточном повреждении различной этиологии, в том числе вирусной), гистологической основой которого являются дистрофия и некроз гепатоцитов, а также повышение проницаемости мембран.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают защитное действие на мембраны гепатоцитов, что было доказано в клинических исследованиях, в частности у пациентов с вирусными гепатитами. Так, в течение 1 года проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности ЭФЛ в терапии HBsAg-положительного хронического гепатита. В нем принимали участие 50 пациентов, половина из которых (основная группа) получали Эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в сутки. В результате наблюдалось улучшение гистологической картины у 92% больных, получавших ЭФЛ, и значительное снижение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы и проколлаген-III-пептида в течение 1 мес после лечения Эссенциале форте Н. У 80% пациентов основной группы эффективность терапии была оценена как хорошая или удовлетворительная, а у 24% пациентов контрольной группы отмечалось умеренное улучшение состояния (V. Ilıc et al., 1991).

Согласно данным обзора исследований, опубликованного профессором К.-Дж. Гундерманном в 2012 году, доказана наиболее выраженная степень эффективности ЭФЛ при острых (вирусных) гепатитах у 5615 пациентов. Стабилизации общего состояния удалось достичь и у больных с хроническим гепатитом В и морфологическими изменениями в печени (n=3860). У пациентов с хроническим гепатитом разной этиологии, которые проходили курс лечения ЭФЛ, сохранялась компенсированная стадия заболевания в 1755 случаях (K.J. Gundermann et al., 2012). При хронических вирусных гепатитах применение ЭФЛ позволяет не

только повысить эффективность лечения, но и воздействовать на сопутствующие факторы, влияющие на прогрессирование основного заболевания, например дислипидемию (N. Jiang, 2004).

Еще в одном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка уровня печеночных аминотрансфераз у больных с активным хроническим гепатитом В (они были серопозитивными как минимум на протяжении 1 года) на фоне приема Эссенциале форте Н и в группе плацебо через 6 мес. Пациенты принимали препарат по схеме 2 капсулы 3 раза в сутки. Разница между основной и контрольной группами была существенной уже после первого месяца лечения, а именно: наблюдалось более выраженное снижение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) и значительный регресс диспепсических симптомов, таких как вздутие живота, тошнота, отсутствие аппетита, астения на фоне приема ЭФЛ. Кроме того, через полгода астенический синдром полностью отсутствовал у более чем половины пациентов основной группы, а у остальных наблюдалась только легкая и умеренная степень выраженности астении. В то же время в контрольной группе астенический синдром отсутствовал у менее чем третьей части больных, а также отмечались случаи астении тяжелой степени (X. Zhang et al., 1995).

Показательными являются данные, полученные в европейском многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором были задействованы 32 клинических центра. Общее количество больных ВГС, включенных в данное исследование, составило 272 человека. В течение первых 24 недель пациенты основной группы получали интерфероновую терапию в комбинации с Эссенциале форте Н, а контрольной группы — интерфероновую терапию и плацебо. Следующие полгода больные со сниженным более чем на 50% уровнем АЛТ продолжали получать Эссенциале форте Н или плацебо, но при этом отменялась интерфероновая терапия. Спустя 6 мес лечения в основной группе положительная динамика биохимических показателей крови (снижение уровня АЛТ более чем на 50%) наблюдалась в 71% случаев, а в группе плацебо — в 51% случаев. Такие биохимические данные сохранялись в основной группе до 1 года на фоне проводимой терапии в 34% случаев, а в контрольной группе — в 15% случаев (Niederau et al., 1998).

Необходимо вспомнить и самое давнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению клинического эффекта Эссенциале форте Н в комплексном лечении вирусного гепатита В с одновременным приемом иммуносупрессоров. В этом исследовании принимали участие 30 больных с HBsAg-негативным хроническим активным гепатитом. Пациенты основной группы на фоне иммуносупрессивной терапии принимали Эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в день, а контрольной группы — плацебо в течение 1 года. Через год после проведенной терапии ЭФЛ отмечалось значительное улучшение морфологической картины печени в основной группе, заключающееся



Н.В. Харченко

в снижении инфильтрации портальных трактов и уменьшении обширности некрозов (P.J. Jenkins et al., 1982).

Еще в одном рандомизированном исследовании была продемонстрирована целесообразность использования ЭФЛ в качестве дополнения к комбинированной противовирусной терапии гепатита С. В нем приняли участие 207 больных с ВГС и выраженным фиброзом печени. Пациенты основной группы принимали пегилированный интерферон и рибавирин в комбинации с Эссенциале форте Н в течение 36 мес, а контрольной группы — пегилированный интерферон, рибавирин и плацебо. В результате отмечалось достоверное снижение уровня сывороточных трансаминаз в подгруппе больных с HCV-инфекцией генотипа 1 в сравнении с плацебо, а у пациентов с генотипом 2 — нормализация трансаминаз за счет одной противовирусной терапии. Также наблюдалось достоверное уменьшение индекса фиброза у больных, получавших в комплексе с противовирусной терапией Эссенциале форте Н (C. Lieber et al., 2007).

Интересные данные были получены после проведения очередного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором ЭФЛ применялись в комплексном лечении хронических гепатитов на протяжении длительного периода. Общее количество пациентов с хроническим гепатитом средней степени активности составляло 25 человек, из них основные группы (n=14) получали Эссенциале форте Н, а пациенты контрольной группы (n=11) — плацебо. Продолжительность курса терапии — 12 мес. В результате наблюдалась нормализация уровня  $\gamma$ -глобулинов и увеличение концентрации альбуминов в крови, а также достоверное снижение уровней таких печеночных ферментов, как гамма-глутамилтрансфераза и АЛТ, у больных, принимавших ЭФЛ. Кроме того, двое пациентов из основной группы перешли в статус серонегативных через 12 мес наблюдения. Что касается гистологической картины, то отмечалось снижение воспалительной инфильтрации и фиброза у 6 из 11 пациентов основной группы по сравнению с 2 из 9 пациентов контрольной группы. Положительная динамика наблюдалась и в отношении инструментальных данных касательно размеров печени, которые значительно уменьшились. В целом у 64% больных основной группы и у 22% пациентов группы плацебо в конце исследования отмечался устойчивый терапевтический эффект (V. Ilıc, 2002).

Таким образом, ЭФЛ играют репаративную роль в предотвращении необратимых морфологических изменений мембран гепатоцитов. Это позволяет улучшить прогноз качества жизни и выживаемости больных с хроническими формами гепатита различной этиологии, что обеспечивается за счет длительного применения адекватной дозы ЭФЛ.

Однако следует подчеркнуть, что ЭФЛ могут быть только дополнительным методом в лечении вирусных гепатитов. На сегодняшний день существует потребность в дальнейшем изучении применения ЭФЛ при различных заболеваниях как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами, а также в проведении современных клинических исследований согласно принципам доказательной медицины.

## Дайджест

## Reg3α – маркер ентеропатий

Органические и функциональные нарушения работы кишечника имеют общие проявления, что зачастую требует использования инвазивных трудоемких методов диагностики для установления окончательного диагноза. В данной работе обсуждается простой (в современном понимании) метод диагностики с помощью биомаркера Reg3α, присутствующего в плазме крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Исследователи из Римского университета Тор Вергата и Павийского университета (Италия) изучали возможность использования Reg3α как маркера мукозальных энтеропатий. В исследовании приняли участие 47 пациентов с диагнозом активной глютеновой болезни (ГБ), 13 больных с рефрактерной ГБ (РГБ); у 7 включенных в исследование имел место вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит (ВНИД), у 72 – активная болезнь Крона (БК), у 22 – активный язвенный колит (ЯК), у 28 – синдром раздраженного кишечника (СРК), ассоциированный с диареей (в соответствии с Римскими критериями III). Возраст пациентов с СРК варьировал в пределах от 17 до 73 лет.

В исследовании сравнивали уровень Reg3α в сыворотке крови при различных заболеваниях: при ГБ – у 10 пациентов до, через 6 и 12 мес после начала аглютеновой диеты; при ВЗК – у 14 пациентов до и после индукционной терапии инфликсимабом (ИФК). Для определения порогового значения использовали сыворотку крови 119 здоровых добровольцев. Уровень Reg3α в сыворотке измеряли с помощью коммерческого набора ELISA.

Уровень Reg3α превышал пороговое значение при ГБ у 43 (91%) из 47 пациентов, при РГБ у 13 (100%) из 13 больных, при ВНИД у 7 (100%) из 7 включенных в исследование, при БК у 65 (90%) из 72 наблюдаемых, при ЯК у 17 (77%) из 22 участников, а также у 1 (4%) пациента с диагнозом СРК. Уровень Reg3α позволял дифференцировать энтеропатию и СРК с чувствительностью 90% и специфичностью 96%. Уровень Reg3α значительно снизился у пациентов с ГБ после аглютеновой диеты и у лиц с ВЗК после лечения с помощью ИФК.

В работе показано, что определение уровня сывороточного биомаркера интестинальных повреждений Reg3α наряду с другими клиническими данными дает возможность выявить пациентов, которым показаны дальнейшие инвазивные процедуры для установления окончательного диагноза энтеропатии.

Marafini I. et al. Serum regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of mucosal enteropathies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Oct; 40 (8): 974-981.

## Эффективность использования anti-TNFα при лечении БК: анализ на основе данных системы изучения здоровья детей

В последние несколько десятилетий в лечении БК у детей благодаря использованию иммуномодуляторов, таких как 6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, достигнуты значительные успехи. При лечении БК у взрослых в недавних исследованиях показана эффективность применения ингибиторов фактора некроза опухоли (TNFα) ИФК, адалимумаба. Подобные исследования эффективности ингибиторов TNFα при лечении БК у детей не проводились по причине временных, финансовых, а также этических ограничений.

Целью данного аналитического испытания было изучить эффективность применения anti-TNFα у детей, используя данные педиатрической базы Impgov e Care Now (ICN). ICN, крупнейшая база данных изучения здоровья детей США, была создана в 2007 г. для упрощения и улучшения обмена сведениями относительно анамнеза, процессов и результатов оказания медицинской помощи детям с СРК.

В работе были проанализированы доступные данные 35 педиатрических гастроэнтерологических клиник за период с 2007 по 2012 год. Анализировались сведения о пациентах с умеренной или тяжелой формой БК. Участники были разделены на 2 группы: пациентов, которым назначали лечение anti-TNFα во время изучаемого периода, и пациентов, которым начали проводить лечение anti-TNFα до занесения информации о них в базу ICN.

При каждом визите врач записывал данные больного, в т.ч. индекс активности болезни, тяжесть заболевания, описание болей в животе, стула, уменьшения массы тела, а также результаты исследований брюшной полости, внекишечные проявления и общее состояние здоровья. Исход клинического исследования (клиническая ремиссия или ремиссия без кортикостероидов)

оценивался независимо от того, изменяли ли пациенты впоследствии свое лечение.

Среди пациентов исследуемой группы, у которых была диагностирована БК, 1814 получали anti-TNFα, из них 603 была назначена anti-TNFα терапия во время изучаемого периода. Коэффициенты риска, рассчитанные по результатам 26-недельного наблюдения с поправкой на конкретного пациента, особенность его заболевания и сопутствующую лекарственную терапию, составляли 1,53 для клинической ремиссии и 1,74 для ремиссии без кортикостероидов.

Согласно результатам исследования, применение ингибиторов TNFα является относительно более эффективным, чем использование стандартных методов, в лечении умеренной и тяжелой форм БК у детей.

Forrest C.B. et al. Effectiveness of anti-TNFα for Crohn disease: research in a pediatric learning health system. *Pediatrics.* 2014 Jul; 134 (1): 37-44.

## Норовирусный гастроэнтерит

Норовирус – первый идентифицированный вирусный агент, вызывающий гастроэнтериты. Вместе с тем из-за отсутствия чувствительных и простых методов диагностики его важность как патогена была недооценена. Недавний прогресс в понимании биологии норовирусов наряду с внедрением новых диагностических технологий изменил ситуацию. Стало известно, что норовирусы являются одной из основных причин эпидемий гастроэнтеритов и важной причиной спорадических гастроэнтеритов как у взрослых, так и у детей. И хотя гастроэнтерит, вызванный норовирусом, характеризуется умеренно выраженной клинической симптоматикой и непродолжительным течением, новые факты свидетельствуют о том, что заболевание может иметь тяжелые и даже фатальные последствия, особенно у пациентов группы риска (детей, лиц пожилого возраста).

Норовирус – это одноцепочечная РНК, покрытая некапсидным белком. Длина РНК норовируса – приблизительно 7,7 тпн. Как только последовательность норовируса была установлена, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) стала основным методом определения наличия указанного микроорганизма в пробах кала, воды и еды.

С появлением более чувствительных методов диагностики поменялась эпидемиологическая картина норовирусных заболеваний. В США 90% эпидемических вспышек, причины которых ранее установить не удавалось, теперь идентифицируют как норовирусные. По данным литературы, от 5 до 31% случаев госпитализации с диагнозом гастроэнтерита обусловлено норовирусом. Основным методом распространения вируса является фекально-оральный. Норовирус характеризуется довольно низкой инфицирующей дозой – от 18 до 1000 вирусных частиц.

Норовирусная инфекция может проявляться диареей, рвотой или протекать бессимптомно. После 10-51-часового инкубационного периода болезнь манифестирует рвотой, которая сменяется абдоминальными болями, повышением температуры тела (37-45% случаев), водянистым стулом и другими системными симптомами, такими как головная, мышечная боль, лихорадка. Заболевание обычно длится от 2 до 3 дней, но может отмечаться и дольше (4-6 дней) при госпитальных эпидемиях и у детей младше 11 лет. У изначально здоровых лиц вирус обнаруживается до 8 нед, у лиц с ослабленным иммунитетом или перенесших трансплантацию – до 1 года.

В последнее время появились публикации, в которых говорится о возможной связи норовирусной инфекции с некротическим энтероколитом новорожденных, доброкачественным ранним младенческим эпилептическим синдромом и обострением СРК у детей.

Гистологическое исследование биоптатов у больных с норовирусом обычно выявляет утолщение и затупление кишечных ворсинок, гиперплазию клеток крипт, цитоплазматическую вакуолизацию, инфильтрацию собственной пластинки полиморфно-ядерными и мононуклеарными клетками, притом что слизистая оболочка сама по себе остается интактной. Гистологические изменения в области дна желудка, в слизистой оболочке желудка или толстой кишки не наблюдались. Ферментативная активность (щелочной фосфатазы, инвертазы, трегалазы) в зоне микроворсинок тонкого кишечника снижена, что приводит к умеренной стеаторее и временной углеводной мальабсорбции. Опорожнение желудка замедлено, его перистальтика снижена, что может вызывать тошноту и рвоту.

Лечение норовирусных гастроэнтеритов, как и других заболеваний, сопровождающихся диареей, заключается в оральной регидратации в тех случаях, когда пациент может пить. При интенсивной рвоте пациентам назначают внутривенную регидратацию.

Roger I. et al. Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009 Oct 29; 361 (18). Available in PMC 2014 Jan 5.

Подготовила Анна Савченко

## Как правильно принимать классические ИПП?

1. ИПП следует принимать за 30–60 минут до еды.
2. ИПП рекомендовано принимать перед первым приемом пищи.
3. Прием ИПП 2 раза в сутки может быть рекомендован при недостаточном контроле симптомов, при наличии ночных симптомов либо при нарушенном режиме дня.

НОВЫЙ  
ИПП

Одобрено  
FDA

ДЕКСИЛАНТ  
декслансопризол

единственный ИПП  
с двухфазным  
высвобождением



## Правила приема препарата Дексилант:

- Не зависит от приема пищи<sup>1, 4</sup>
- В любое время суток<sup>1, 4</sup>
- Эффективный контроль симптомов (в т.ч. ночных симптомов) при приеме 1 раз в сутки<sup>5</sup>

Расширяя возможности контроля кислотности<sup>2, 3, \*</sup>



1. Katz P. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328. 2. Hershovici T, Jha L, Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. *Ann Med* 2011; 1–9. 3. Yokoy M, Zhang W, Wu J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3):627–638. 4. Инструкция для медицинского применения препарата Дексилант. 5. Emerson S. et al. Dexlansoprazole: A PPI With a Dual Delayed-Release System. *Clin Ther.* 2010; 32:1578–1596. P. с. МЗ Украины: №ЧА/13660/01/01, №ЧА/13660/01/02. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на симпозиумах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. ИПП — ингибитор протонной помпы, FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США. \* Кислотность желудочного сока.

## Билиарные гамартомы: современное представление, диагностика, тактика ведения

### Клинический случай

Мужчина 44 лет обратился к дерматологу по поводу пиодермии на правом предплечье. Из жалоб, касающихся системы пищеварения, он отмечал тяжесть в области правого подреберья. Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

При выполнении ультразвукового исследования врач обратил внимание на выраженную диффузную неоднородность паренхимы печени. Размеры органа в пределах нормы, контуры его четкие, края ровные. Идентифицировать очаговые образования в печени не удалось ни при УЗИ, ни при использовании эластографии в режиме реального времени.

При лабораторном обследовании отклонений не выявлено. Показатели общего анализа крови, печеночного комплекса, альфа-фетопротеин в пределах нормы. Результаты RW, ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов и аутоиммунных заболеваний – отрицательные.

Пациента направили на магнитно-резонансную (МР) холангиопанкреатографию. Исследования провели на МР-томографе PhilipsAchiVa 3T. При сканировании в обеих долях печени выявили многочисленные мелкие (максимальный размер до 5 мм), не связанные с протоковой системой печени, округлой формы образования с четким контуром (рис. 1). МР-сигнал от них на T2 и SP AIR высокоинтенсивный (рис. 2); на T1 – низкой интенсивности, диффузия не снижена.

Внутрипеченочные желчные протоки не расширены.

Заключение: МР-признаки множественных билиарных гамартом.

### Обсуждение

Билиарные (желчные) гамартомы (БГ), или микрогамартомы, являются доброкачественными пороками развития желчных протоков. Впервые были описаны в 1918 г. von Mayenburg, поэтому их часто обозначают как комплексы фон Мейенберга.

БГ рассыпаны в печени повсюду, происходят из эмбриональных желчных протоков, которые не подвергаются нормальной инволюции. При патоморфологическом анализе представляют собой серовато-беловатые очаги, как правило, округлой формы, менее 10 мм в диаметре; ограничены однослойным кубовидным эпителием и окружены разным количеством волокнистой стромы. Полость расширенного желчного хода может содержать немного желчи, но не соединена с билиарным трактом.

БГ обычно бессимптомны, их случайно обнаруживают при обследовании, хирургических операциях или вскрытиях. Распространенность БГ, по данным аутопсии, составляет от 0,6 до 2,8% [1]. Некоторые исследователи указывают частоту выявления у детей до 1%, у взрослых – 5,6% [2].

БГ расценивают как доброкачественные образования, однако в литературе описаны случаи развития на их фоне гепатоцеллюлярного

рака и холангиокарциномы [3, 4]. При этом наиболее частым вариантом является ассоциация БГ с холангиокарциномой [5]. Служат ли БГ источником формирования неопроцессов в печени, сегодня остается открытым вопросом, требующим дальнейших исследований.

Диагноз может быть трудным из-за малых размеров этих образований. БГ часто ошибочно диагностируют как метастазы печени. Кроме того, необходимо проведение дифференциальной диагностики с простыми кистами, гемангиомами и инфекционными, в том числе паразитарными, поражениями печени. Важно, что при отсутствии инфицирования, что наблюдается крайне редко, БГ не сопровождаются клиническими проявлениями, их наличием также нельзя объяснять изменения каких-либо лабораторных показателей.

Почти во всех исследованиях усиленная компьютерная томография (КТ) выявляет множественные гиподенсные кистовидные образования печени, расположенные в обеих ее долях. Такая особенность, как малый размер, наиболее существенна в дифференциальной диагностике БГ и простых кист. Помимо этого, простые кисты обычно имеют ровные контуры, в то время как БГ чаще характеризуются мелковолнистыми контурами. Хотя однородное контрастирование БГ после внутривенного введения йодсодержащих препаратов и было отмечено в некоторых публикациях, в большинстве случаев



М.Б. Щербинина



С.И. Кожан

их контрастирование на КТ не наблюдали.

Имеется несколько публикаций, описывающих МР-проявления БГ. На МР-томограмме относительно паренхимы печени БГ проявляются T1-гипоинтенсивными и T2-гиперинтенсивными образованиями. При МР-холангиографии БГ выглядят как мелкие кисты, не сообщающиеся с желчными протоками. Принято считать, что МР-томография превосходит КТ в демонстрации кистозного характера этих образований. При сравнении с мета-статическим процессом БГ дают более высокую интенсивность на снимках. Метастазы печени являются более гетерогенными образованиями. Однако в сложных случаях исключение метастазов требует биопсии печени или других дополнительных исследований.

БГ относят к фиброкистозным болезням печени, представляющим собой группу заболеваний, связанных с эмбриональными пороками дуктальной пластины и характеризующихся расширением желчных ходов и разной степенью фиброза печени. В случае отсутствия осложненного течения эти образования подлежат только клиническому наблюдению. Диагноз и клинический мониторинг БГ проводят с помощью УЗИ, КТ и МР-томографии.

### Литература

1. Markhard B.K., Rubens D.J., Huang J., Dogra V.S. Sonographic, Features of Biliary Hamartomas with Histopathologic Correlation // J. Ultrasound Med, 2006; 25: 1631-1633.
2. Redston M.S., Wanless I.R. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies // Mod. Pathol., 1996; 9: 233-237.
3. Papadogiannakis N., Gad A., Sjostedt S., Tour R., Thorne A., Seensalu R. Adenocarcinoid of the liver arising within an area of hamartoma with predominant bile duct component // J. ClinGastroenterol. 1996; 23: 145-151.
4. Bruegel M., Rummeny E.J., Gaa J. Image of the month. Multiple biliary hamartomas as an incidental finding in a patient with neuroendocrine carcinoma of the pancreas // Gastroenterology 2005; 128: 259-261
5. Song J.S., Lee Y.J., Kim K.W., Huh J., Jang S.J., Yu E. Cholangiocarcinoma arising in von Meyenburg complexes: Report of four cases // PatholInt 2008; 58: 503-512.



Рис. 1. Мужчина, 44 года. Фронтальная МР-холангиография. Большое количество мелких гиперинтенсивных образований в печени при сканировании толстым срезом демонстрирует «небо в алмазах» – типичную картину билиарных гамартом

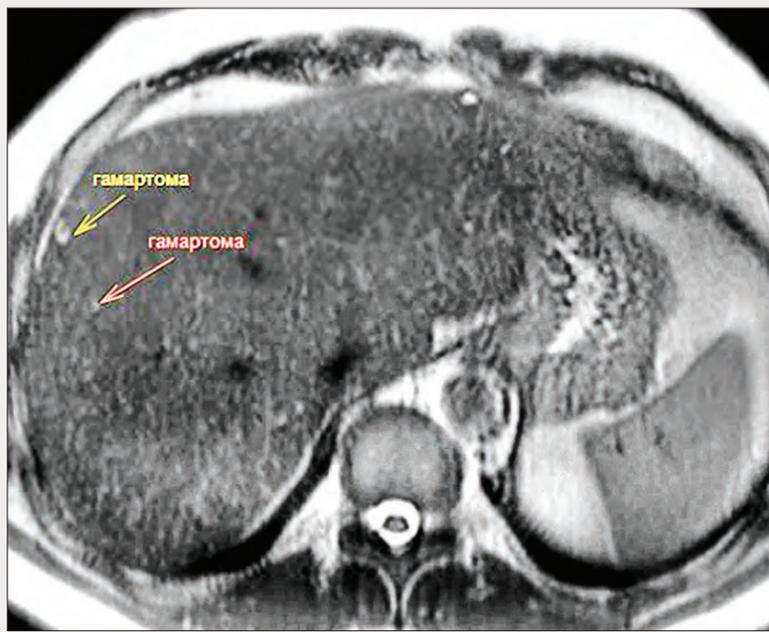


Рис. 2. Тот же пациент. На аксиальном срезе в режиме T2-взвешенных изображений TSE-сканирование демонстрирует большое количество характерных мелких гиперинтенсивных образований

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, кафедра внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета

# Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения



О.Я. Бабак

**Глутатион – естественный антиоксидант организма человека с наименьшей молекулярной массой, но мощным восстановительным и детоксикационным потенциалом. Синтез глутатиона непрерывно происходит практически во всех клетках для поддержания окислительно-восстановительного баланса. Для такого метаболически активного и многофункционального органа, как печень, обеспечение адекватного уровня глутатиона является жизненно важным, поэтому активно изучается роль системы глутатиона при заболеваниях печени разной этиологии. В данном обзоре обосновано назначение заместительной терапии глутатионом при его дефиците в организме и рассмотрена доказательная база практического использования этой молекулы.**

## Оксидативный стресс и его значение при заболеваниях печени

В последние годы в научных медицинских публикациях все чаще встречается термин «оксидативный стресс», который широко применяется при описании патогенеза многих заболеваний и мишеней действия лекарственных средств. Под оксидативным стрессом подразумевается нарушение баланса окислительных и восстановительных реакций в организме (ткани, клетке, ее отдельных органеллах) в сторону избыточного образования свободных радикалов, которые являются сильными окислителями и способны повреждать жизненно важные молекулы – ферменты, белки, фосфолипиды мембран, нуклеиновых кислот. В настоящее время в отношении более чем 60 заболеваний выявлена патогенетическая связь с оксидативным стрессом. Любые болезни, связанные с инфекцией, воспалением, синдромом ишемии-реперфузии, эндотелиальной дисфункцией, а также онкологическая патология и сахарный диабет сопровождаются массивным образованием свободных радикалов. Проксидантными факторами являются алкоголь, курение, ионизирующее излучение, токсины, некоторые лекарства, а также факторы организма и образа жизни: возраст, избыточный вес, нерациональное питание, стрессы, гипоксезия (J. Cai et al., 2007).

Поскольку печень является метаболически активным органом, детоксикационной «лабораторией» организма и основным местом синтеза белков, липопротеинов и других важных молекул, где протекает множество окислительно-восстановительных реакций, оксидативный стресс способствует практически любую патологию печени, становясь одним из основных факторов нарушения ее функций и структуры (Hue-Lin Ha et al., 2010). При усилении перекисного окисления липидов повреждаются мембраны гепатоцитов, их прогрессирующая гибель запускает воспалительную реакцию, создает предпосылки для активации фиброгенеза. Повреждения ДНК свободными радикалами могут вызывать мутации, запускающие процессы канцерогенеза.

## Глутатион как важнейший компонент антиоксидантной защиты организма

В норме образование свободных радикалов и недоокисленных продуктов метаболизма происходит во время биохимических реакций организма непрерывно. Баланс поддерживается антиоксидантными ферментами, способными нейтрализовать молекулы с высоким окислительным потенциалом. В организме существует четыре линии антиоксидантной защиты, которые последовательно восстанавливают активные формы кислорода (свободные радикалы), продукты перекисного окисления жиров и белков. Основным внутриклеточным антиоксидантом с мощным окислительным потенциалом является глутатион. Система глутатиона, включающая собственно глутатион и еще три фермента (глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу и глутатионредуктазу), – единственная в организме, которая участвует в трех линиях защиты из четырех. По структуре глутатион – это трипептид, состоящий из аминокислот глутамин, цистеин и глицин (рис. 1). Биологически активным является L-изомер.

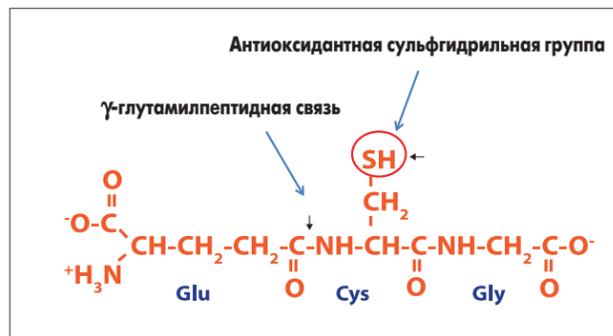


Рис. 1. Химическая структура глутатиона

Сульфгидридная группа (SH) является основным инструментом глутатиона в реализации антиоксидантного и детоксикационного действия – используется как донор электрона в антиоксидантных реакциях нейтрализации более 3 тыс. токсичных окисленных субстратов в организме.  $\gamma$ -Глутамилпептидная связь обеспечивает устойчивость глутатиона к пептидазам при его пероральном применении.

Важнейшая роль глутатиона как антиоксиданта объясняется высоким восстановительным потенциалом молекулы

и высокой внутриклеточной концентрации (миллимолярный уровень). Система глутатиона связывает свободные радикалы, восстанавливает перекиси, а также продукты перекисного окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот и выводит их из организма в виде нетоксичных конъюгатов. Кроме того, глутатион восстанавливает другие антиоксиданты (витамины С и Е), а также действует как иммуномодулятор, принимая участие в активации естественных киллеров (NK-клеток) и Т-лимфоцитов (B.M. Lomaestro, M. Malone, 1995; В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, 2009).

Глутатион – один из наиболее изученных антиоксидантов. База данных PubMed Национальной медицинской библиотеки США выдает более 116 тыс. ссылок по запросу «glutathione». Для сравнения, по витамину Е – 37 тыс. научных статей, по коэнзиму Q – 3 тыс. публикаций. Изучается роль глутатиона при патологии печени, респираторных заболеваниях, в токсикологии, при лечении СПИДа, онкологической патологии, в процессах нормального старения.

Глутатион существует в организме в двух формах: окисленной (GSSG, неактивной) и восстановленной (GSH, активной). Соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в норме составляет 10/1, а уменьшение соотношения является маркером оксидативного стресса. При избыточной продукции свободных радикалов наблюдается резкое истощение запасов восстановленного глутатиона. Наличие достаточной концентрации восстановленного глутатиона является критическим фактором выживания клеток в условиях оксидативного стресса. Научно обосновано применение восстановленного глутатиона в качестве заместительной терапии (B.M. Lomaestro, M. Malone, 1995).

## Глутатион как лекарство: биодоступность, распределение и эффекты при пероральном приеме

Химический синтез глутатиона осуществлен в Японии в начале 1970-х гг. Восстановленный глутатион (GSH) используется в медицинской практике более 30 лет, включен в европейскую, японскую, американскую фармакопею. Китай и Япония одними из первых начали внедрять глутатион в протоколы лечения заболеваний печени, а сегодня в Китае глутатион является самым назначаемым гепатопротектором. С 2009 года глутатион вошел в список реимбурсации Национальной программы базового медицинского страхования в Китае как препарат адьювантной терапии заболеваний печени, в том числе вирусных гепатитов (K. Hill, 2011).

Признанию терапевтического потенциала глутатиона предшествовал ряд экспериментальных исследований, в которых изучались фармакокинетические параметры синтетического GSH и его эффекты in vivo. Существовало мнение, основанное на результатах некоторых фармакологических экспериментов, свидетельствующих о том, что перорально введенный глутатион имеет низкую биодоступность и быстро элиминируется из крови (M.K. Hunjan, D.F. Evered, 1985; J. Amano, A. Suzuki, 1994). Кроме того, не было известно, могут ли клетки организма использовать поступающий к ним глутатион в готовом виде, ведь в норме этот фермент является продуктом внутриклеточного синтеза из циркулирующих прекурсоров – L-глутамата, L-цистеина и глицина. Однако были проведены новые исследования, которые подтвердили, что глутатион может в интактном виде всасываться в желудочно-кишечном тракте млекопитающих, в том числе у человека, без расщепления в кишечнике через щеточную кайму мембраны энтероцитов и бокаловидных клеток с помощью натрийзависимого механизма. Оставшаяся небольшая его часть подвергается расщеплению и ресинтезу в печени (T.M. Hagen, 1990; T.Y. Aw, 1991; Д.В. Висленецкая и соавт., 2013).

Глутатион – естественный компонент пищи, им богаты фрукты, овощи и мясо. Человек потребляет с пищей около 150 мг GSH в день (T.M. Hagen, 1990). Как показали исследования с участием здоровых добровольцев, после перорального приема синтетического GSH в дозе 15 мг/кг массы тела уровень глутатиона в плазме крови повышается в 1,5–10 раз относительно исходного; пик концентрации наблюдается через 1 ч после приема (D.P. Jones, 1992). В то же время эквивалентные дозы аминокислот – прекурсоров глутатиона – не повышали уровень этого антиоксиданта в плазме. Таким образом, усвоение принятого глутатиона является доказанным фактом, как и то, что экзогенный глутатион может возмещать дефицит внутреннего при интоксикациях и других патологических состояниях, которые сопровождаются оксидативным стрессом (T.Y. Aw, 1991).

Хотя эндогенный GSH синтезируется во всех клетках организма, основным источником глутатиона, циркулирующего в плазме, является печень (N. Kaplowitz, T.Y. Aw, 1985). В печеночной ткани наблюдается самая высокая концентрация этого антиоксиданта. Содержание глутатиона в крови в определенный момент зависит от состояния синтетической функции печени, соотношения окислительно-восстановительных реакций, интенсивности захвата глутатиона другими клетками организма, а также его деградации. Глутатион выводится из плазмы крови и утилизируется преимущественно почками и легкими (A. Meister, 1998; L.D. DeLeve, 1991). Наиболее интенсивно захватывают и используют циркулирующий глутатион (в том числе принятый перорально) различные эпителиальные клетки – энтероциты, эндотелиоциты, альвеолярные клетки легких, эпителий проксимальных почечных канальцев (G. Bellomo, 1985; T.Y. Aw, 1991; M. Toborek, 1994).

Эти данные создают предпосылки для применения глутатиона при заболеваниях соответствующих органов, которые принимают активное участие в процессах детоксикации и выведения вредных веществ из организма: почек, печени, легких, а также при системных заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия и оксидативным стрессом, – сахарном диабете, атеросклерозе и др.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании американские авторы (John P. Richie et al.) оценивали влияние перорального глутатиона на уровень собственного глутатиона организма и биомаркеры функциональной активности иммунной системы у здоровых добровольцев. Три группы участников в течение 6 мес получали глутатион (препарат Setria® производства Kyowa Hakko) в дозах 250 мг, 1000 мг/сут или плацебо. На фоне приема обеих дозировок глутатиона наблюдалось достоверное увеличение концентрации глутатиона как в плазме крови, так и в клеточных элементах и некоторых эпителиальных тканях уже через 1 мес от начала терапии. Максимальный прирост уровня глутатиона отмечался в плазме, лимфоцитах (30–35%), а также в буккальном эпителии (260%) при приеме 1000 мг/сут. Уровень глутатиона в эритроцитах повышался в наибольшей степени у тех участников исследования, у которых содержание этого антиоксиданта было исходно низким (<0,89 ммоль/мл).

Исследователи пришли к заключению, что повышение концентрации глутатиона имеет дозозависимый характер, а также зависит от длительности применения. Через 1 мес после прекращения приема препарата уровень глутатиона возвращался к исходному. Иммунологические тесты показали, что пероральный прием глутатиона в обеих дозировках достоверно повышал активность клеток врожденного иммунитета (естественных киллеров – NK-клеток), а также стимулировал пролиферацию Т-лимфоцитов. При применении глутатиона развитие побочных эффектов не наблюдалось.

Таким образом, длительный прием глутатиона способствует восполнению эндогенных запасов этого антиоксиданта в организме человека, а также поддерживает естественные функции иммунной системы.

## Глутатион при заболеваниях печени

Как уже отмечалось, печень является основным местом синтеза глутатиона, поэтому при нарушении функции печени всегда наблюдается его дефицит, что подтверждается рядом исследований.

E. Altomare и соавт. (1988) определяли уровни восстановленного и окисленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с алкогольным (n=35) и неалкогольным (n=20) поражением. Отмечалось значительное снижение внутрипеченочной концентрации глутатиона в обеих группах:  $2,55 \pm 0,1$  моль в 1 г ткани печени у пациентов с алкогольным гепатитом и  $2,77 \pm 0,1$  моль у пациентов с другими причинами заболеваний печени по сравнению с  $4,14 \pm 0,1$  моль в контрольной группе ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). На фоне снижения уровня восстановленного глутатиона повышалась концентрация окисленной формы, что, по мнению авторов, отражает дисбаланс окислительно-восстановительных реакций в печени и приводит к нарушению многочисленных функций гепатоцитов.

C. Loguercio и соавт. (1992) изучали концентрацию GSH и цистеина в плазме крови и эритроцитах у 48 пациентов с циррозом печени алкогольной и неалкогольной этиологии. Результаты показали четырех-восьмикратное снижение уровня восстановленного глутатиона по сравнению с контрольной группой. Дефицит глутатиона не зависел от

этиологии цирроза и нутритивного статуса больных, а также от концентрации его предшественника — цистеина, что указывает на снижение синтеза глутатиона гепатоцитами как основную причину наблюдаемых нарушений.

Исследование уровня восстановленного глутатиона в биоптатах печени 52 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) разных генотипов продемонстрировало его снижение при всех генотипах вируса, но наибольший дефицит отмечался при генотипе 1b (рис. 2). Это может объяснять устойчивость вируса к терапии интерферонами, что и наблюдается на практике: ХГС генотипа 1 хуже всего поддается лечению (Lorenzo et al., 2009).

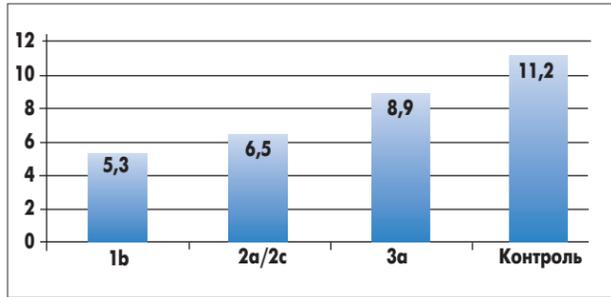


Рис. 2. Зависимость концентрации восстановленного глутатиона в биоптатах печени у 52 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С от генотипа вируса (Lorenzo et al., 2009)

В результате обследования 128 пациентов с ХГС в возрасте от 19 до 45 лет и 20 практически здоровых людей с отсутствием маркеров гепатитов было установлено, что по мере нарастания интоксикации наблюдается достоверное снижение уровней общего глутатиона и его восстановленной формы. Из глутатионзависимых ферментов с интоксикационным синдромом наиболее связана глутатионпероксидаза: чем ниже уровень активности фермента, тем более выражена интоксикация у больного. Полученные данные свидетельствуют о возможности патогенетической коррекции прогрессирования ХГС путем восстановления антиоксидантной защиты клеток, прежде всего системы глутатиона (Г.З. Арипходжаева, 2014).

Итальянские исследователи установили, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени или стеатозом печени, ассоциированным с воздействием алкоголя или вирусными гепатитами, наблюдается снижение уровня глутатиона и связанной с ним детоксикационной функции печени. Доказано, что прием глутатиона улучшает показатели печеночных тестов (в частности, АЛТ, АСТ, ЩФ) даже через несколько месяцев после окончания лечения. Эффективность лечения глутатионом подтверждается также уменьшением концентрации малонового диальдегида — маркера повреждения гепатоцитов (P. Dentico et al., 1995).

В многоцентровом исследовании, проведенном в Китае (M. Yimin et al., 2000), изучали эффективность и безопасность восстановленного глутатиона у пациентов с хроническими заболеваниями печени и повышением активности печеночных трансаминаз. Спектр патологии включал лекарственные гепатиты (14 случаев), алкогольную болезнь печени (7), стеатоз (33), хронические вирусные гепатиты (156), цирроз (34) и патологию печени, обусловленную заболеванием щитовидной железы (1 случай). Всего в исследовании приняли участие 245 пациентов, которые в течение трех недель получали глутатион 1200 мг/сут. В процессе лечения исключались любые противовирусные, иммуномодулирующие препараты и другие лекарства, которые могли бы снижать уровень печеночных ферментов. Эффект от терапии расценивали как «отличный» (исчезновение субъективных симптомов, уменьшение гепатоспленомегалии, нормализация печеночных ферментов), «хороший» (уменьшение субъективных симптомов, отсутствие прогрессирования гепатоспленомегалии, уменьшение не менее чем на 50% показателей уровня печеночных ферментов) или без динамики.

В результате исследователи отметили высокую эффективность глутатиона при хронических диффузных заболеваниях печени: в общей выборке у 38,4% пациентов наблюдался «отличный» эффект, у 43,3% — «хороший». У 85% из 156 больных с хроническим вирусным гепатитом С определялся отличный или хороший терапевтический эффект. Такие же обнадеживающие результаты были получены у пациентов с токсическими (лекарственными) гепатитами (100%), жировой болезнью печени (66,7%), циррозом печени (70,6%) (рис. 3).

При повторной оценке клинических проявлений, а также биохимических анализов крови отмечена достоверная

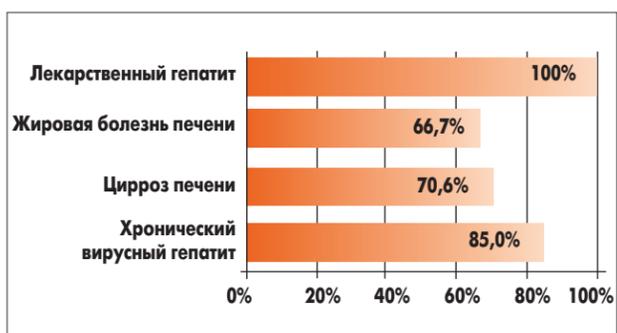


Рис. 3. Процент пациентов с «отличным» и «хорошим» терапевтическим эффектом от применения глутатиона в течение 3 нед при разных заболеваниях печени (M. Yimin et al., 2000)

положительная динамика по сравнению с исходными данными. Значительно и достоверно ( $p=0,001$ ) уменьшились маркеры цитолитического синдрома — АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП.

В 2,45% случаев терапия глутатионом сопровождалась умеренно выраженными побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, которые не потребовали отмены препарата. Авторы исследования заключили, что восстановленный глутатион может быть безопасной и эффективной адъювантной терапией при хронических заболеваниях печени.

Целью еще одного китайского исследования (J. Nuyun et al., 2005) было оценить эффективность 3-4 недельного курса терапии глутатионом (1200 мг/сут) в сравнении с приемом витамина С (2 г/сут) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. На фоне терапии глутатионом у пациентов через 4 недели наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП в сравнении с исходными значениями. В группе витамина С зарегистрировано некоторое снижение уровня АЛТ, однако остальные маркеры оставались без изменений. Общая эффективность лечения в группе глутатиона и витамина С была оценена в 87,5 и 30,0% соответственно ( $p=0,01$ ).

#### Выводы и перспективы

- Важность поддержки эндогенных антиоксидантных систем организма при различных заболеваниях сегодня уже вызывает сомнения, так как оксидативный стресс является универсальным патогенетическим фактором.
- Роль глутатиона в норме и при патологии остается предметом активного изучения. Пероральный глутатион является перспективным инструментом нормализации

окислительно-восстановительного баланса при заболеваниях печени различной этиологии.

• По данным многочисленных исследований восполнение дефицита эндогенного глутатиона при его введении извне сопровождается улучшением печеночных биомаркеров и положительной клинической динамикой у пациентов с алкогольными, вирусными и другими поражениями печени.

#### Гепавал — гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным потенциалом

Гепавал («Валартин Фарма») — новый продукт на рынке Украины, содержащий восстановленный L-глутатион. Сырье для производства Гепавала поставляется японская компания Куоуа — крупнейший мировой производитель субстанций для фармацевтической промышленности, который уже более 60 лет занимается внедрением инновационных технологий ферментации и синтеза. Производство сырья отвечает всем требованиям японской, европейской и американской фармакопеи.

Гепавал выпускается в капсулах по 250 мг, рекомендованная доза — 250–500 мг/сут (1–2 капсулы), длительность потребления — 1 мес, при необходимости курс можно повторять. В клинических исследованиях прием глутатиона до 6 мес не сопровождался развитием побочных эффектов.

Гепавал может применяться в качестве дополнительного источника глутатиона, особенно в зимне-весенний период при обеднении рациона антиоксидантами, при повышенных физических нагрузках, а также при нарушениях функции печени различного происхождения, которые сопровождаются оксидативным стрессом.



# ГЕПАВАЛ

L-глутатион

**Гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием**

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.

**Краткая информация о применении Гепавала.**  
 Состав: 1 капсула содержит: основное вещество: L-глутатион — 250 мг; вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат (Е 470), двуокись кремния (Е 551); оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), оксиды железа — черного, красного и желтого (Е 172). В упаковке 30 капсул.  
**Рекомендации по применению:** по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L-глутатиона — важнейшего компонента систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма: — при нарушениях функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравлениях токсичными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими продуктами смога; — при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма; — в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расходов; — вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).  
**Способ применения и рекомендованная суточная доза:** взрослым независимо от приема пищи по 1–2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

**Противопоказания:** индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.  
 Питательная (пищевая) и энергетическая ценность (калорийность) на 100 г добавки диетической: белки — 70,47 г, углеводы — 26,51 г, жиры — 0,07 г; 388,5 ккал/1625, 5 кДж.  
**Название, адрес и телефон производителя:**  
 ООО «ВАЛАТИН ФАРМА», Украина, 08130, Киевская область, Киево-Святошинский р-н, с. Чайки, ул. Грушевского, 60, тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97, E-mail: info@valartin.com  
 ТУ У 10.8-38466809-001:2013.  
**Не является лекарственным средством.**  
 За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», г. Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф.96.

# РІАБАЛ

## Як заново народився!

ЗНОВУ  
НА ПОЛІЦЯХ!



- ✓ швидко знімає спазм шлунково-кишкового тракту та органів малого тазу завдяки селективній дії на М-холінорецептори
- ✓ може безпечно застосовуватися у вагітних, при годуванні груддю та у дітей з 6 років, т.к відсутня системна дія
- ✓ не маскує симптоми «гострого живота», тому може застосовуватись при будь-якому перебігу захворювання
- ✓ має прямі показання щодо лікування болі при панкреатиті, дискінезії жовчовивідних шляхів, холециститі, гастриті, виразці шлунка, циститі, пієліті, дисменореї
- ✓ має прямі показання щодо призначення перед ендоскопією та шлунково-кишковою рентгенографією



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого 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 акомодатції, 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



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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ueg week  
new horizons, fresh ideas



## Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели

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

Окончание. Начало в № 4, 2014 г.

### Синдром раздраженной кишки

Проблемам диагностики и лечения больных синдромом раздраженной кишки (СРК) были посвящены несколько симпозиумов.

**Профессор Willem de Vos (Нидерланды)** в докладе «Нарушения интестинальной микробиоты и СРК» представил результаты исследования микробиоты кишечника у 1006 здоровых добровольцев и сравнил их с микробиомом больных СРК. Известно, что состояние микробиоты влияет на уровень здоровья человека. В свою очередь, структура микробиома зависит от стиля питания и образа жизни. Наиболее весомое негативное влияние на микробиоту оказывают различные инфекции, антибиотики, некачественное питание. При исследовании микробиома выявлено, что у большинства здоровых людей снижено количество *Bacteroides fragilis* и наблюдается высокий уровень *Prevotella melaninogenica*. При сравнении микробиомов больных СРК и здоровых пациентов у первых наблюдается двукратное повышение бактериоидов-продуцентов липополисахаридов, в частности *Proteobacteria* spp., а у здоровых вдвое выше количество бифидобактерий. В другом исследовании выявлено, что у больных СРК в 2 раза снижено количество бифидобактерий и в 4 раза уменьшено количество бактерий-продуцентов метана, а также в 2 раза снижено соотношение бактериоидов и фирмикутов, в то время как количество протеолитических бактерий в 2 раза превышает их содержание у здоровых людей.

**Доктор Lena Vorn (Швеция)** доложила результаты законченного в 2014 г. многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивалась эффективность применения диеты с низким содержанием FODMAP-продуктов (фруктоолигосахаридов, фруктанов и полиолов) и традиционной диеты, рекомендуемой при СРК (г. Ницца, 2008 г.). В ходе исследования было рандомизировано 79 пациентов, 38 из которых находились на FODMAP-диете и 37 придерживались традиционных рекомендаций в течение 29 дней. При диете FODMAP предусматривалось исключить из рациона яблоки, груши, абрикосы, сливы, бобовые, белокочанную и цветную капусту, лук, молочные продукты, злаковые крупы, макаронные изделия. В то же время для употребления в пищу предлагались следующие продукты: различные ягоды (малина, смородина, ежевика), бананы, цитрусовые, морковь, свекла, сельдерей, картофель, масла, шпинат, цуккини, безлактозное молоко, рис, овсяная и кукурузная крупа. Традиционные диетические рекомендации включали частое дробное питание; тщательное пережевывание пищи; прием отварной, а не жареной еды; ограничение употребления жирной, острой, пряной пищи; отказ от лука, чеснока, алкоголя, кофе, ограничение продуктов, содержащих простые углеводы, и кондитерских изделий; равномерное распределение продуктов питания, содержащих клетчатку, на все приемы пищи. Критериями оценки эффективности применения диеты были следующие симптомы: интенсивность и частота абдоминальной боли, вздутие живота, нарушение обычного режима дня, частота и консистенция стула. В результате проведения исследования выявлено уменьшение симптоматики СРК в обеих группах участников. На диетологическое лечение ответили 56% пациентов на FODMAP-диете и 52% – на традиционной диете. Статистические различия между группами в конце исследования обнаружены только относительно частоты стула, которая достоверно уменьшилась лишь в группе FODMAP-диеты. По результатам проведения исследования был сделан следующий вывод: диетические рекомендации в целом эффективны в снижении симптоматики при СРК, при этом статистической разницы между эффективностью сравниваемых диет обнаружено не было.

**Докладчик Giles Major (Великобритания)** обнаружил результаты исследования влияния добавления FODMAP-продуктов к обычному питанию на объем кишечного содержимого и концентрацию выдыхаемого водорода у здоровых волонтеров. Объем кишечного содержимого изучали при помощи 3D MPT обследований брюшной полости. Употребление большего количества FODMAP-продуктов, содержащих фруктозу, приводило к значительному увеличению объема кишечного содержимого и, как следствие, к растяжению кишечной стенки, а также повышению концентрации водорода в выдыхаемом воздухе. Вероятно, это является причиной возникновения симптоматики СРК у таких пациентов. Добавление фруктанов увеличивало

объем кишечного содержимого в меньшей степени, добавление только глюкозы или сочетание глюкозы и фруктозы не приводило к таким негативным последствиям. Таким образом, FODMAP-диета снижает выраженность симптоматики при СРК.

**Профессор Robin Spiller (Великобритания)** представил доклад «Взаимодействие диеты и микробиоты при СРК». Активность бактериальных энзимов коррелирует со стилем питания человека, бактерии приспосабливаются к стилю питания хозяина и модулируют свою ферментативную активность в сторону увеличения энзимов, способных утилизировать те или иные компоненты пищи. За счет коррекции питания можно изменить структуру микробиома человека и уменьшить симптоматику СРК. В исследовании Staudacher et al. (2013) было обнаружено, что диета с ограничением FODMAP-продуктов уменьшает количество бифидобактерий, но не влияет на колонии лактобактерий, бактероидов, энтерококков и превотелл. Скорость кишечного транзита также воздействует на структуру микробиоты и активность ферментации тех или иных продуктов питания. В эксперименте показано, что при искусственном увеличении длительности кишечного транзита при помощи лоперамида снижается продукция ацетата и значительно увеличивается выработка метана в кишечнике, что может провоцировать симптомы СРК. И наоборот, ускорение кишечного транзита при помощи приема препаратов сенны увеличивает продукцию ацетата и уменьшает продукцию метана в сравнении с таковыми показателями в контрольной группе. Исследование Holmos et al. (2014) продемонстрировало, что диета с ограничением FODMAP-продуктов достоверно снижает выраженность таких симптомов СРК, как абдоминальная боль, вздутие, метеоризм (ощущение движения воздуха), что также сопровождается значительным снижением концентрации водорода в выдыхаемом воздухе.

### Новые диагностические технологии в гастроэнтерологии

**На гастроделе был представлен ряд новых быстрых тестов для ранней диагностики гастроэнтерологических заболеваний, в частности целиакии.** Так, новый быстрый гематологический РОСТ-test Симптомакс может оценить наличие серологических маркеров целиакии по капиллярной крови за счет определения антител класса IgA и IgG к дезаминированному пептидам глиадина. В сравнении с данными биопсии слизистой оболочки тонкой кишки тест показал высокую чувствительность – 94% и специфичность – 83%. Таким образом, снижается необходимость проводить инвазивные исследования для морфологических тестов. Исследование проводилось учеными Университета Шеффилда (Великобритания).

**Доктор J.A. Murray (США)** в докладе подчеркнул необходимость использования для диагностики целиакии комбинации тестов на антитела к дезаминированному пептидам глиадина и тканевой трансглутаминазе, что позволяет получить высокую чувствительность (98,9%) и специфичность (100%).

Антитела к глиадину и ретикулину более не считаются специфическими маркерами целиакии, и их не следует использовать в диагностике.

**Профессор Martin Goetz (Германия)** выступил с сообщением о новых диагностических возможностях эндоскопии в гастроэнтерологии. Современные технические возможности позволяют сократить до минимума количество недиагностированных опухолей, а также предраковых заболеваний, в том числе полипов. Видеоэндоскопы с тремя осветительными модулями позволяют проводить осмотр полости

ободочной кишки на 330°, т.е. практически не оставляя слепых зон. Этот вариант колоноскопии получил название FUSE (Full spectrum colonoscopy). Панорамные изображения слизистой оболочки при этом транслируются на три отдельных экрана. Результаты исследования 185 пациентов, в котором сравнивалась частота недиагностированных опухолей при стандартной и FUSE-колоноскопии, показали достоверное снижение вероятности пропуска опухоли при применении панорамной эндоскопии – с 41% (у 15 пациентов) при использовании стандартной колоноскопии до 7% (у пяти пациентов) при применении FUSE.

Достаточно интересным и полезным изобретением являются специальные манжеты для эндоскопов. Их предназначение – расправление складок слизистой оболочки во время исследования. Таким образом, значительно снижается вероятность пропуска патологических изменений, локализованных за складками. Конкурирующим подходом является использование надуваемого шара, который также надевается на эндоскоп для расправления складок. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности этих инноваций.

Перспективной является также методика флюоресцентной колоноскопии с использованием специальных препаратов, тропных к карциномам ободочной кишки. Такие вещества вводятся пациенту перед исследованием. В ходе флюоресцентной колоноскопии могут быть обнаружены даже очень небольшие новообразования, накапливающие маркер. В первом исследовании 15 пациентов стандартная методика колоноскопии обнаружила 79 изменений слизистой оболочки ободочной кишки, а при применении флюоресцентной колоноскопии было обнаружено еще 22 новообразования.

Продолжают стремительно развиваться и методики эндомикроскопии, которые могут в ближайшем будущем составить серьезную конкуренцию морфологическим исследованиям. Уже сегодня совпадение диагнозов очень велико. Второе поколение эндомикроскопии – мультифотонная микроскопия – позволяет получить трехмерное изображение слизистой оболочки с достаточным разрешением для изучения распределения воспалительных клеток среди эпителия. Учитывая то, что традиционные гистологические исследования ободочной кишки демонстрируют около 40% чувствительности при практически 100% специфичности, как раз из-за сложности обнаружения патологических образований на большом протяжении кишки эндомикроскопия и мультифотонная микроскопия имеют очень большой потенциал.

Интересными оказались результаты исследования Fritscher-Ravens et al., включившего пациентов с СРК, у которых подозревали пищевую непереносимость. После введения пищевых экстрактов в слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки изучалась динамика эндомикроскопической картины. В группе пациентов с положительной реакцией на введение определенного пищевого раздражителя (появление интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации, нарушение архитектоники эпителия) проводилась элиминация соответствующих продуктов. Три четверти пациентов в течение 12 мес наблюдения отмечали существенное уменьшение проявлений СРК.

### Воспалительные заболевания кишечника

На прошедшей UEGW-2014 в г. Вене подробно рассматривалась проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Золотым диагностическим стандартом остается эндоскопия с гистологическим подтверждением, в то же время большое внимание уделялось новым биомаркерам ВЗК. Если фекальный кальпротектин достаточно известен и используется в Украине для дифференциальной диагностики ВЗК с функциональными заболеваниями кишечника, то использование CD-62, тропных к селектинам, является новым и достаточно перспективным неинвазивным маркером. Кроме того, исследование микроРНК в сыворотке крови позволяет оценить и прогнозировать распространенность и степень тяжести ВЗК. Однако эти биомаркеры не имеют большой доказательной базы и требуют дальнейшего изучения.

Кроме того, анализировались новые методы терапии пациентов с ВЗК. В последние годы в лечении неспецифического язвенного колита и болезни Крона особое внимание уделяется биологической терапии. На фармацевтическом рынке Украины зарегистрированы два препарата антител к фактору некроза опухолей, но ученые продолжают разрабатывать и исследовать новые биологические препараты –



Продолжение на стр. 26.

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



## Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели

Продолжение. Начало на стр. 25.

антитела к интегрину и химерные противовоспалительные интерлейкины. Новым лекарственным средством иммунобиологической терапии является ведолизумаб — антитела к альфа-4, бета-7 интегрину. Этот препарат доказал свою эффективность в ряде многоцентровых рандомизированных исследований и проходит регистрацию в странах Европы и США.

Еще одним новым методом терапии воспалительных заболеваний кишечника является фекальная трансплантация, или трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Этот метод лечения доказал свою высокую эффективность при псевдомембранозном колите, вызванном *Clostridium difficile*, и вошел в последние европейские и американские рекомендации. В ряде ведущих клиник проводятся исследования по изучению эффективности ТФМ у пациентов с ВЗК. Предварительные данные противоречивы, и основная проблема заключается не столько в правильном подборе больных, сколько в обследовании и подборе здорового донора. В Украине также имеется первый опыт применения этого метода, правда, у пациентов с функциональной патологией кишечника.

Профессор **Gijs R. van den Brink** (Нидерланды) отметил, что в течение последних пяти-семи лет существенно изменились терапевтические стратегии при ВЗК, в частности подходы к лечению больных с острыми тяжелыми разновидностями язвенного колита.

Стандартный подход к ведению таких пациентов заключался в назначении внутривенных кортикостероидов в течение пяти дней, оценке динамики и при необходимости консультации хирурга. В последние годы все чаще практикуется раннее назначение биологической терапии — антител к TNF (инфликсимаба). Такая стратегия приводит к более раннему достижению ремиссии, кроме того, значительно снижается частота колэктомий у таких больных. В исследовании **David J. Gibson et al.** было проведено сравнение частоты хирургических вмешательств при использовании двух стратегий ведения пациентов с острым тяжелым язвенным колитом. После применения кортикостероидов колэктомия была выполнена у 40% больных. Раннее использование биологической терапии (инфликсимаба) позволяет существенно снизить частоту оперативных вмешательств (до 15%).

Применение антител к TNF также оправданно у пациентов с ВЗК, резистентных к лечению кортикостероидами. В исследовании **Brandse J.F. et al.** были продемонстрированы клиническое улучшение, снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), увеличение количества альбумина и эндоскопическая ремиссия у большинства пациентов через 18 дней после начала терапии инфликсимабом.

Биологическая терапия, по-видимому, преимущественно показана пациентам с язвенным колитом, у которых отмечаются очень высокие уровни СРБ. В то же время нельзя не отметить и довольно быстрое образование антител к инфликсимабу у ряда больных. Как правило, у таких пациентов нет достаточной эндоскопической динамики и они нуждаются в дополнительном назначении иммуномодуляторов (азатиоприна).

В стратегии ведения пациентов с тяжелыми формами болезни Крона, у которых не отмечается достаточной позитивной динамики на фоне приема кортикостероидов, необходимо учитывать результаты исследования REACT, завершившегося в 2014 г. Терапия спасения в таких случаях заключается в выборе между инфликсимабом и циклоспорином. Инфликсимаб целесообразно использовать в течение 5-7 дней, затем необходимо оценить динамику симптомов и при недостаточной эффективности (более 3 дефекаций в день) рекомендовать вторую инфузию препарата. При сохранении высокой активности процесса следует рассмотреть возможность хирургического лечения. При использовании терапии циклоспорином ее неэффективность через 5-7 дней является основанием для консультации у хирурга и принятия решения в отношении операции. Определение эффективности использования этого алгоритма планируется во второй части исследования REACT 2.



### Диагностика и скрининг онкопатологии органов пищеварения

Вопросы превенции, ранней диагностики и скрининга онкопатологии органов пищеварения из года в год привлекают внимание ведущих ученых всего мира. Отдельный симпозиум был посвящен анализу данных по скринингу, распространению, ранней диагностике, лечению колоректального рака (КРР) и экономическому влиянию этой проблемы на систему здравоохранения стран Европы.

В докладе профессора **T. Rosh** (Германия) представлен обобщенный анализ влияния применения многоуровневых программ скрининга КРР на выявляемость и смертность от этого вида рака в странах Западной Европы за период с 2005 по 2012 год. В частности, докладчик отметил, что частота оперативных вмешательств по поводу КРР за этот период уменьшилась на 21% и отмечается значительное уменьшение выявления запущенных форм этого заболевания (на 32%). Вместе с тем, по данным доктора **P. Schlenker**, опубликованным в 2014 г., сохраняется проблема выявления интервального КРР. Интервальный КРР считается неоплазма, выявленная между плановыми, предусмотренными программой скрининга, процедурами колоноскопии (для Европы это обычно 10 лет). При анализе базы данных скринированных и подвергшихся эндоскопическому обследованию пациентов (n=43 661) за период с 1993 по 2011 год было выявлено 45 случаев интервального КРР. Докладчик подтвердил необходимость широкого внедрения активных программ скрининга с применением стандартных скрининговых тестов (в частности, gFOB-теста на скрытую кровь как наиболее экономичного), а также иммунологические фекальные FIT-тесты с определением различных генов (p-53 gene, K-ras gene, APC gene), ассоциированных с возникновением КРР. В докладе также отмечено, что новый сывороточный биомаркер КРР — SEPT9 — показал высокую чувствительность и специфичность в ранней диагностике заболевания. В предыдущих исследованиях было обнаружено, что сывороточная метилированная ДНК Septin9 значительно повышена у больных КРР. Это связано с тем, что ДНК гена Septin9 в опухолевых тканях метилируется более активно, чем в здоровых. В клинических рандомизированных исследованиях чувствительность и специфичность теста SEPT9 оказались достаточно высокими: для всех стадий КРР — около 90%, а для III и IV стадий — 100%. Выявление КРР на ранних стадиях (A и B по Dukes) значительно повышает выживаемость пролеченных пациентов. 5-летняя выживаемость составляет 93 и 77% для стадии A и B соответственно, в то время как при C и D стадиях — только 48 и 7%.

Профессор **S. Patrick Holloran** (Великобритания) в своем докладе привел данные о распространенности и смертности от КРР в мире по сравнению с другими формами рака. Наибольшая заболеваемость КРР регистрируется в Австралии, Новой Зеландии, странах Европейского Союза и Северной Америки, наименьшая — в странах Центральной и Восточной Африки. Однако статистика смертности демонстрирует обратную картину: наименьший уровень смертности отмечается в развитых западных странах, что свидетельствует об эффективности принятых мер по профилактике и скринингу КРР. Отмечено также, что в странах Центральной и Восточной Европы уровень смертности от КРР сохраняется достаточно высоким и составляет 20 случаев на 100 тыс. населения у мужчин и более 10 случаев на 100 тыс. у женщин. В мировых масштабах КРР является третьим по распространенности видом онкопатологии у человека после рака простаты и рака молочной железы и четвертой причиной смертности от всех видов рака в мире. В Западной Европе КРР — третий по распространенности вид рака и второй (после рака легких) среди причин смертности от всех видов рака, а среди некурящих мужчин смертность от КРР стоит на первом месте. В Англии с 2006 по 2014 год 14 млн граждан в возрасте 50-75 лет были обследованы при помощи gFOB-теста. При этом у 250 тыс. пациентов тест оказался положительным. Было выполнено более 250 тыс. колоноскопий, во время которых было обнаружено 20 тыс. случаев КРР и 55 тыс. предраковых состояний.

Доктор **Antonio Castells** (Испания) посвятил доклад обзору и анализу существующих на сегодняшний день в разных странах мира методов скрининга КРР и новых перспективных методов.

Значение колоноскопии для скрининга КРР ограничено, не проводились рандомизированные клинические испытания, демонстрирующие эффективность данного метода для скрининга КРР. В то же время из всех существующих на сегодняшний день методов диагностики КРР колоноскопия обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью. При этом она является экономически очень

затратным методом. Стоимость проведения одной процедуры колоноскопии оценивается в европейских странах в 250 евро, что в перерасчете на количество больных среднего риска по развитию КРР (возраст 50-74 года) составляет 3,65 млрд евро ежегодно. Кроме того, при проведении колоноскопии возможно развитие серьезных гастроинтестинальных осложнений (кровотечения, перфорации) у 2,4% (в целом у 35,04 пациента каждый год).

Как же выбрать тех, кому необходимо делать колоноскопию? Необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, генетический/геномный профиль, использовать предварительно менее инвазивные методы. При отсутствии индивидуальных и/или семейных факторов у лиц в возрасте моложе 50 лет скрининг не проводится. Людям в возрасте более 50 лет 1 раз в год или 1 раз в 2 года рекомендуется проведение анализа кала на скрытую кровь (FOBT) и/или сигмоидоскопии 1 раз в 5 лет, либо колоноскопии 1 раз в 10 лет (рекомендации Американского общества рака, ASC).

Проведенные **Van Rossum et al.** исследования по сравнению методов Guaiac-based FOBT (Hemoccult II®) с фекальным иммунохимическим тестом (FIT) (OC-Sensor®) показали преимущества FIT (более чувствительный метод, при положительном тесте чаще выявляли аденомы и КРР).

К недостаткам скрининговых методов, применяемых сегодня, относятся инвазивность (колоноскопия, сигмоидоскопия), низкая чувствительность (FOBT, FIT) и невысокий комплайенс. Только 55% пациентов, которым предлагается использовать FIT для скрининга (Barcelona's CRC Screening Program), соглашаются участвовать в программе. Менее 30% пациентов, которым нужно делать колоноскопию, следуют рекомендациям, по данным исследования ColonPrev.

Идеальный скрининговый тест должен быть высокочувствительным (выявлять КРР на ранних стадиях, обнаруживать предраковые состояния), быть одинаково чувствительным при различных локализациях, высокоспецифичным (низкая частота ложноположительных результатов), неинвазивным, удобным в использовании, не требовать специальной подготовки кишечника и ограничений в питании, быть доступным и широко распространенным.

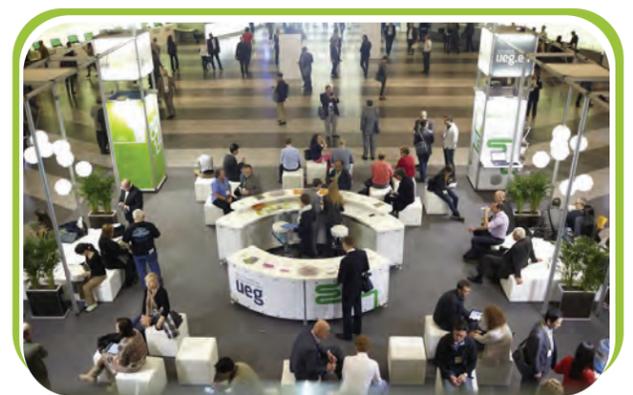
Обнаружены два перспективных биомаркера КРР, которые можно определить путем простого анализа крови, — аномальная метилированная ДНК и микроРНК, являющиеся ведущими в канцерогенном процессе. Сегодня улучшилось понимание молекулярных процессов развития КРР, что дает прекрасные перспективы для раннего выявления заболевания и разработки новых методов лечения.

Доктор **Antonio Castells** высказал озабоченность тем фактом, что мало людей принимают участие в программах скрининга КРР, они боятся методов, применяемых в настоящее время для скрининга. Поэтому использование простого анализа крови будет стимулировать больше пациентов участвовать в программах скрининга, что позволит спасти тысячи жизней ежегодно.

Исследование и анализ молекулярных маркеров, представляющих генетические и эпигенетические изменения, ассоциированные с КРР, являются перспективным направлением. Отслоение опухолевых клеток в кале — непрерывный процесс у пациентов с колоректальной неоплазией. Опухолевые клетки и опухолевые маркеры также попадают в кровь у пациентов с КРР.

Multi-target (многоцелевой) фекальный ДНК-тест определяет 11 биомаркеров, для чего проводится 2 мультиплекс-анализа ДНК и один FIT ELISA анализ. Определяются маркеры метилирования (NDRG4 и BMP3), маркеры мутации (KRAS), фекальный гемоглобин. Предложен аналитический алгоритм: если один из результатов тестов положительный, необходимо направить пациента на колоноскопию.

Тест на метилированный SEPT9 в плазме крови для выявления КРР изучался в исследовании PRESEPT (многоцентровое, проводилось в США и Германии). Оно включило 32 центра, при этом отбирались пациенты в возрасте старше 50 лет, которым планировалось проведение колоноскопии. Использовалось первое поколение коммерчески доступных тестов. Из 7491 пациента для проведения анализа было отобрано 1516 больных. В 53 случаях диагностирован инвазивный КРР, у 315 пациентов — «продвинутой» аденома, в 210 случаях — нерасширенная аденома, у 938 участников патологии не выявлено. Был проведен ретроспективный анализ с тремя повторами. Результаты показали следующее: чувствительность теста при I-III стадиях КРР — 45% (28-61%), при IV стадии — 77,4%. Чувствительность теста при всех стадиях составляла 48,2%, при «продвинутой» аденоме — 11,2%. Специфичность теста была на уровне 91,1% (Church et al., 2013).





Новым биомаркером КРР является микроРНК (miRNAs) — короткие молекулы РНК (19-25 нуклеотидов), регулирующие экспрессию генов путем ингибирования трансляции и/или деградации их мРНК-мишени. miRNAs играют важную роль в широком спектре нормальных биологических и клеточных процессов. miRNAs принимают участие в патогенезе развития рака различной локализации, включая КРР.

В заключение доклада были сделаны следующие выводы:

- колоноскопия — наиболее точный метод для скрининга КРР, но ее применение ограничено в популяции;
- FIT и сигмоидоскопия являются адекватными стратегиями для скрининговых программ;
- ожидаются результаты продолжающихся рандомизированных клинических испытаний для оценки эффективности FIT и колоноскопии, применяемых при скрининге, в снижении показателей смертности от КРР;
- стратегии скрининга с использованием новых биомаркеров могут улучшить профилактику КРР: использование нового поколения фекального ДНК-теста, применение для скрининга КРР анализов крови способству ет увеличению комплаенса пациентов.

### Дивертикулярная болезнь

Несколько симпозиумов в рамках конгресса были посвящены проблеме дивертикулярной болезни (ДБ). **R. Spiller (Великобритания)** рассмотрел особенности клинической картины и анамнеза у больных ДБ. Это понятие объединяет следующие: дивертикулез — наличие дивертикула в толстой кишке, протекающее бессимптомно; неосложненную ДБ, периодически сопровождающуюся абдоминальными проявлениями (абдоминальная боль и вздутие, напояющиеся или сопряженные с СРК при отсутствии макроскопических изменений в дивертикуле); острый дивертикулит — острый эпизод продолжительной боли в нижних отделах живота, обычно слева, сопровождающийся изменением кишечной моторики, небольшой лихорадкой и лейкоцитозом. Клиника варьирует от легких, ограниченных эпизодов до абсцесса, перфорации и перитонита. За последние 10-20 лет в западных странах отмечается рост ДБ и учащается количество госпитализаций по поводу дивертикулита. Было отмечено, что ДБ не повышает риск развития рака кишечника. В то же время после острого дивертикулита возрастает риск появления СРК и постдивертикулитной гиперчувствительности. К факторам риска ДБ могут быть отнесены пожилой возраст, курение, употребление красного мяса, жирной пищи, алкоголя, наличие ожирения. Двигательная активность снижает частоту кровотечений из дивертикулов.

**J. Barbara (Италия)** проанализировал взаимосвязь между симптомами при перекрестном синдроме СРК + ДБ и ролью кишечной микробиоты. Было отмечено, что по высокой степени метаболической активности кишечная микробиота сравнима с печенью. При дисбиозе изменяется проницаемость кишечного барьера, появляется воспалительный процесс низкой степени. Использование системных антибиотиков нередко сопровождается появлением СРК. Докладчик отметил, что в г. Болонье (Италия) после вспышки сальмонеллеза у детей риск СРК возрос в 2 раза. У большинства больных СРК имеется нормальный состав микробиоты. Обнаружение мелких дивертикулов в толстой кишке положительно коррелировало с наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Количество микробов *Prevotella* оказалось повышенным у больных с симптоматической ДБ. Висцеральная гиперчувствительность и низкая степень воспаления ассоциировалась с повышенной экспрессией TNF.

Колоноскопия и компьютерная колонография являются методами первого выбора в диагностике кишечных дивертикулов. Диагностическое значение ирригоскопии с двойной контрастной бариевой клизмой также рассматривается как исследование первой линии, так как оно позволяет дифференцировать неосложненные и осложненные формы ДБ.

**F. Meagin (Испания)** остановился на терапевтических подходах при ДБ. При бессимптомном дивертикулезе нет необходимости в назначении медикаментозного лечения. Рекомендуется первичная диетическая профилактика. Существует вероятная взаимосвязь между низким потреблением пищевых волокон, особенно нерастворимых, и ДБ, хотя по данным разных авторов эти результаты противоречивы. Докладчик отметил, что наличие запора и прием пищевых волокон не влияют на развитие ДБ, однако при СРК

с диареей повышается риск ДБ. Нет результатов исследований, подтверждающих необходимость исключения из рациона орехов, кукурузы, попкорна для профилактики осложненной ДБ. Регулярное лечение ацетилсалициловой кислотой и НПВП сопряжено с риском дивертикулярных осложнений. Монотерапия пищевыми волокнами дает противоречивые результаты относительно облегчения симптомов заболевания. Комбинация пищевых волокон с рифаксимном приводит к более выраженному уменьшению клинических проявлений по сравнению с монотерапией пищевыми волокнами и более эффективна в профилактике острого дивертикулита. Отсутствуют достоверные данные о том, что монотерапия месалазином устраняет симптомы ДБ и острого дивертикулита. Нет убедительных подтверждений того, что пробиотики улучшают самочувствие больных при ДБ. При тяжелом осложненном дивертикулите показаны госпитализация и применение антибиотиков широкого спектра действия. Больным с осложненной ДБ (фистула, стеноз) рекомендуется избирательное оперативное вмешательство. Было отмечено, что у пациентов с осложненной ДБ уровень витамина D в крови был понижен. В летний период отмечается уменьшение частоты госпитализаций по поводу ДБ, что связывают с действием ультрафиолетовых лучей и образованием витамина D в организме больных. Низкий уровень витамина D в крови и возраст старше 70 лет также являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов при диарее, ассоциированной с *Clostridium difficile*.

### Непереносимость глютена без целиакии и другие виды непереносимости

В последние годы было выявлено еще одно заболевание, связанное с употреблением злаковых продуктов. Это чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (**G.V. Gasbarrini, Италия**). Она определяется как появление различных клинических симптомов (абдоминальная боль, диарея и др.) после употребления продуктов из пшеницы, ржи, ячменя в тех случаях, когда исключались целиакия и аллергия на злаковые (нормальная гистология и отсутствие соответствующих антител). На фоне безглютеновой диеты у этих больных наступало полное исчезновение симптомов. **F. Branchi (Италия)** и **F. Konig (Нидерланды)** отметили, что основным методом лечения целиакии является пожизненная безглютеновая диета. Но поскольку ее трудно постоянно придерживаться, многие больные заинтересованы в альтернативных методах лечения, в частности ферментной терапии по требованию, которая предусматривает включение ферментов, вызывающих дегградацию глютена.

Доклады **J. Keller (Германия)** и **I. Jarvella (Финляндия)** были посвящены вопросам диагностики непереносимости лактозы (НЛ). У больных с НЛ употребление молока или молочных продуктов вызывает появление абдоминальной боли, вздутия, тошноты и диареи, это связано с мальабсорбцией лактозы, усилением осмотических эффектов. Около 50% пациентов с НЛ не связывают свою клиническую картину с НЛ. Пациентам с типичными симптомами и явной ассоциацией с употреблением продуктов с лактозой предлагается назначение пробной безлактозной диеты, проведение теста на толерантность к лактозе, определение рН кала, активности лактазы в дуоденальных биоптатах, генетическое тестирование, водородный дыхательный тест (ВДТ). Первичная лактозная мальабсорбция (гиполактазия взрослого типа) присутствует у более чем у половины населения, активность лактазофлорингидроксилазы (ЛФГ) снижена до 5-10% с момента рождения. В то же время существует слабая корреляция между фенотипом и клиническими тестами. Так, ВДТ не дает возможности установить заболевание у 1/3 больных с мальабсорбцией лактозы. Более 50% пациентов с симптоматикой после употребления молочных продуктов имеют нормальные показатели всасывания лактозы на ВДТ. 12-36% населения относятся к непродуцентам лактазы, у них ВДТ всегда отрицательный. У 9% больных с генотипом С/С-13910 отсутствуют симптомы после употребления молочных продуктов. Генетический тест по сравнению с ВДТ имеет следующие преимущества: берет один образец крови, проводится однократно, имеется полная корреляция с лактазной активностью, может проводиться у лиц в возрасте старше 12 лет и у больных сахарным диабетом, доступен по цене. В Финляндии проводится 20 тыс. тестов на 5,5 млн населения. Для диагностики гиполактазии у взрослых рекомендуется следующий алгоритм:

- избегать приема лактозосодержащей пищи в течение 2-3 нед;
- если симптомы сохраняются — проводить генетический тест;
- при генотипе С/С-13910 следует избегать лактозосодержащих продуктов; если симптомы сохраняются, показано дальнейшее обследование;
- при генотипе С/Т-13910 или Т/Т-13910 и сохранении клинических симптомов после приема лактозы — дальнейшее исследование;
- следует исключить целиакию, инфекции, прием антибиотиков и др.

### Ожирение и пищеварительный тракт

В докладе **N.Q. Nguyen et al. (Австралия)** на тему «Ускоренное всасывание глюкозы при патологическом ожирении — взаимосвязь транспортеров глюкозы, гормонов инкретинов и гликемии» отмечено, что всасывание глюкозы



в тонкой кишке происходит благодаря SGL T-1 и GLUT2 транспортерам и зависит от уровня секреции инкретинов. Ранее в эксперименте было установлено, что абсорбция глюкозы и экспрессия Na-зависимого SGLT-1 значительно повышены у крыс с ожирением, однако отсутствуют данные по этому поводу у людей. Представленные авторами результаты исследования посвящены изучению взаимосвязи вышеуказанных гормонов, транспортеров и уровня гликемии с всасыванием глюкозы у тучных людей.

Установлено значительное ускорение всасывания глюкозы в проксимальных отделах тонкой кишки, связанное с повышенной экспрессией SGLT-1, что приводит к активации инкретинов, вызывающих гиперинсулинемию и гипергликемию. Подчеркнута важность теории проксимальной кишки в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа.

**B.A. Aulinger et al. (Германия)** показали преимущества бариатрической хирургии, в частности вертикальной слив-резекции желудка, и ее влияние на показатели углеводного обмена у пациентов с ожирением по сравнению с низкокалорийной диетой. Хотя показатели метаболизма глюкозы натощак в условиях ограничения калорийности диеты и после оперативного вмешательства не отличались, постпрандиальные эффекты вертикальной резекции желудка были показательными. Наблюдалось ускоренное опорожнение желудка, значительное повышение уровня кишечных анорексигенных гормонов, увеличение чувствительности к инсулину, что обеспечивало более благоприятный и долгосрочный эффект бариатрической хирургии по сравнению с диетой.

**A.C. Meyer-Gerspach et al. (Швейцария)** в докладе «Нарушение регуляции обмена глюкозы у пациентов с ожирением: ключ к развитию гиперинсулинемии?» проанализировали, что у здоровых людей метаболизм глюкозы в значительной мере зависит от скорости опорожнения желудка. Замедленное опорожнение желудка у тучных лиц приводит к изменению секреции гормонов, регулирующих углеводный обмен, повышению уровня глюкозы в крови. Авторы утверждают, что именно эти изменения являются патофизиологическими факторами развития метаболического синдрома при ожирении.

Влиянию 2-недельной очень низкокалорийной диеты на всасывание, транспортеры глюкозы, инкретины и гликемию у лиц, страдающих патологическим ожирением, был посвящен доклад **N.Q. Nguyen et al. (Австралия)**. При патологическом ожирении краткосрочная низкокалорийная диета приводит к снижению уровня глюкозы натощак, а также экспрессии кишечных вкусовых рецепторов сладкого (STR) и транспортеров глюкозы, что доказано в результате обследования 14 пациентов, страдающих ожирением с ИМТ=46±3 кг/м<sup>2</sup> до и после двух недель очень низкокалорийной диеты (750 ккал/сут). По мнению авторов, оправданными дальнейшие исследования ингибиторов S TR и транспортеров глюкозы, так как их роль в регуляции гликемии и уровня инкретинов представляется более значимой, нежели наблюдаемая потеря веса.

Вопрос экспрессии рецепторов горького вкуса (T2R38) в кишечнике у пациентов с ожирением и у худых поднимался в докладе **R. Latorre et al. (Италия)**. Вкусовые ощущения — важная составляющая оценки качества пищи, определения опасных для организма веществ, в частности, ощущение горького вкуса является защитным механизмом против токсинов и вредных химикатов. У млекопитающих рецепторы горького вкуса экспрессированы также в кишечнике, что позволяет влиять на пищевое поведение посредством стимуляции афферентных волокон п. v agus и высвобождения холецистокинина и глюкагоноподобного пептида 1 (GLP1) энтероэндокринными клетками. У пациентов с ожирением на фоне изменения содержимого просвета кишечника, в том числе состава микробиома, наблюдается повышенная экспрессия T2R38. Это согласуется с предположением о том, что данные рецепторы активируются пищевыми токсинами, продуцируемыми бактериями для инициации защитного ответа, проявляющегося выбросом кишечных гормонов (холецистокинина, GLP1 и пептида YY).

**S.K. Pandey et al. (Индия)** в докладе «Стабилизирующая генная интеграция *E. coli* Nissle 1917 (EcN) как естественная альтернатива для снижения сахарозо-индуцированного метаболического эффекта» указали на эффективность применения модифицированного пробиотика EcN для подавления сахарозо-индуцированных метаболических изменений у крыс, что доказано рядом экспериментов. EcN — многообещающий пробиотик с уникальными способностями: антимикробной активностью и отсутствием эндотоксемии, который может стать достойной альтернативой при диетическом сахарозо-индуцированном метаболическом синдроме.

# Эссенциальные фосфолипиды при заболеваниях печени: научные данные и практические аспекты

**5 марта** проходил международный научно-практический телесеминар «Актуальные вопросы современной гепатологии» при поддержке Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, информационной, технической и технологической поддержке компании «Санофи Авестис Украина» в рамках реализации Национальной программы непрерывного профессионального образования врачей. Мы были рады приветствовать участников телесеминара из 8 городов Украины, представляющих восточные, западные, центральные, южные и северные регионы страны, а также нашего уважаемого немецкого коллегу – профессора Карла-Джозефа Гундерманна, который присоединился к нам из города Дюссельдорфа.

Открыла работу сессии заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко, которая отметила актуальность проблемы хронических заболеваний печени в связи с растущей нагрузкой неблагоприятных факторов среды обитания современного человека. Кроме гепатотропных вирусов и злоупотребления алкоголем, причинами заболеваний печени все чаще становятся некачественная питьевая вода и продукты питания, промышленные поллютанты и гепатотоксичные лекарства. В связи с тем, что этиологическое лечение заболеваний печени не всегда доступно и эффективно, не ослабевает интерес ученых и практикующих врачей к так называемым гепатопротекторам – препаратам различного (в основном природного) происхождения, которые обладают свойствами защищать гепатоциты от повреждающих факторов и поддерживать функции печени. «Один из представителей данной группы, который мы давно используем, – оригинальный препарат эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) Эссенциале форте Н», – отметила Н.В. Харченко.



Центральным событием стала видеолекция европейского эксперта в области гепатологии – профессора Карла-Джозефа Гундерманна из Дюссельдорфа (Германия), который подробно рассмотрел доказательную базу и практические аспекты применения ЭФЛ при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также при алкогольном гепатите. НАЖБП диагностируется при морфологически подтвержденном стеатозе печени, а также при отсутствии данных о злоупотреблении алкоголем и воздействия других специфических факторов жировой инфильтрации – вирусов, приема гепатотоксичных препаратов. В настоящее время НАЖБП рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, компонентами которого являются висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет (СД) 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе. Все перечисленные компоненты являются факторами риска развития НАЖБП. Примерно у 5-10% пациентов бессимптомный стеатоз трансформируется в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который характеризуется присоединением воспаления и прогрессирующей гибелью гепатоцитов. НАСГ в свою очередь может переходить последовательно в стадии фиброза и цирроза и даже становится причиной гепатоцеллюлярного рака.



Несмотря на широкую распространенность и медико-социальную значимость проблемы НАЖБП, до сих пор не предложено специфической терапии. Как показали результаты некоторых исследований, аэробные физические упражнения при условии регулярности и достаточной нагрузки могут уменьшать жировую инфильтрацию печени независимо от динамики массы тела (N.A. Johnson et al., 2009; K. Hallsworth et al., 2011). Поскольку НАЖБП часто ассоциируется с диабетом и дислипидемией, изучалось влияние на стеатоз метформина, тиазолидинионов, фибратов, статинов и других препаратов, действие которых направлено на нормализацию углеводно-жирового обмена. В некоторых исследованиях показано положительное влияние такой терапии на биохимические показатели, но улучшение структуры печени окончательно не доказано. Поэтому считается, что назначение статинов оправдано только в случаях, когда НАЖБП ассоциируется с гиперлипидемией, а сахароснижающих средств – при диагностированном СД. Пилотные исследования продемонстрировали эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), но в дальнейшем ее влияние на гистологические исходы не подтвердилось.

Как следствие, Американская коллегия гастроэнтерологов и Американская ассоциация по изучению болезней печени не рекомендуют УДХК для терапии НАЖБП или НАСГ.

Фосфатидилхолины являются основным компонентом липидного бислоя клеточных мембран и играют универсальную роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом, но их состав и функции существенно нарушаются при заболеваниях печени. Отсюда возникла идея разработки препарата на основе природных фосфатидилхолинов (ЭФЛ). Доминирующим компонентом в фосфолипидном составе препарата Эссенциале форте Н является дилинолеилфосфатидилхолин (DLPC) – 40-52%. В экспериментальных исследованиях доказано, что DLPC и другие фосфатидилхолины, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, способны встраиваться в мембраны клеток, вытесняя холестерин из состава мембранных фосфолипидов, что способствует повышению пластичности мембран, улучшает работу рецепторов и ионных каналов, а также делает мембраны более устойчивыми к действию повреждающих факторов.

Эффективность ЭФЛ изучена в многочисленных клинических исследованиях, проведенных по всему миру, с участием более 5 тыс. пациентов с жировой инфильтрацией печени. Лектор представил результаты некоторых исследований в отношении влияния терапии ЭФЛ на биохимические показатели, ультразвуковые признаки стеатоза, клиническое течение НАЖБП и гистологическую структуру печени (Z. Gonciarz et al., 1988; J.-H. Li et al., 2000; N. Dinakaran et al., 2003; H. Ohbayashi et al., 2006; A. Dajani et al., 2013). Проводились сравнительные исследования с другими гепатопротекторами, в которых ЭФЛ продемонстрировали преимущество перед глицирризином (X.-I. Guo et al., 2012) и УДХК (N. Arvind et al., 2006) по влиянию на течение НАЖБП.



В настоящее время ЭФЛ имеют уровень доказательности 2. Такой же уровень доказательности в терапии НАЖБП имеется только у некоторых сахароснижающих препаратов и статинов, а высший уровень 1 – у снижения веса и физических упражнений.

Обобщая данные клинических исследований, профессор Гундерманн отметил, что оптимальная суточная доза препарата Эссенциале форте Н составляет 0,9-1,8 г, а первые клинически значимые эффекты терапии наблюдаются через 4 нед, но курс лечения следует продлевать до 1 года и более для поддержания положительной динамики.

Также лектор рассмотрел эффекты ЭФЛ в комплексной терапии алкогольной болезни печени (АБП). Морфологические стадии АБП аналогичны течению НАЖБП, основным признаком на начальных стадиях выступает стеатоз, однако первичным повреждающим фактором в этом случае является этанол и его токсичные производные. Первое исследование, в котором показано положительное влияние ЭФЛ на биохимические показатели у больных АБП, было проведено в 1979 г. F. Knuchel и соавт. В дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что ЭФЛ оказывают антиоксидантный, гиполлипидемический, противовоспалительный, антиапоптозный и антифибротический эффекты при АБП (C.S. Lieber, 2005; W. Okiyama et al., 2009; R. Ikeda et al., 2011).

Систематический обзор шести двойных слепых исследований (G. Hu et al., 2005) подтвердил достоверное влияние ЭФЛ на клинические проявления и гистологические признаки жировой болезни печени различного происхождения, а в одном из исследований наблюдалась тенденция к снижению смертности в группе пациентов, которые получили терапию ЭФЛ.

На основании вышеизложенного профессор Гундерманн сделал следующие выводы:

- повреждение гепатоцеллюлярной мембраны – это типичный процесс при заболеваниях печени, который поддается коррекции;
- ЭФЛ являются оптимальными средствами для защиты и восстановления мембран;
- применение ЭФЛ – это научно обоснованный подход к терапии заболеваний печени;
- условиями устойчивой эффективности являются достаточно высокие дозы ЭФЛ (1,8 г/сут перорально и 1,0 г/сут при внутривенном введении), а также длительность лечения.



Профессор Харченко Н.В. в своей лекции продолжила мысль о том, что любой патологический процесс в печени обязательно сопровождается повреждением фосфолипидных мембран гепатоцитов, а ЭФЛ обладают доказанной эффективностью при гепатитах разной этиологии. Более подробно лектор остановилась на вопросах применения ЭФЛ при острых и хронических вирусных гепатитах. Несмотря на определенные успехи в лечении и профилактике (вакцинация от гепатита В, новые эффективные безинтерфероновые схемы терапии гепатита С), сохраняется потребность в дополнительной терапии для защиты структуры и функций печени. Профессор Н.В. Харченко обратила внимание слушателей на то, что гепатопротекторы не должны применяться в качестве самостоятельной терапии вирусных гепатитов. Во многих клинических исследованиях длительная терапия ЭФЛ (1 год и более) положительно влияла на биохимические показатели, гистологическую картину, астенический синдром и другие проявления вирусных гепатитов В и С, а также повышала эффективность стандартных схем противовирусной терапии (P.J. Jenkins et al., 1982; V. Illic et al., 1991; X. Zhang et al., 1995; C. Lieber et al., 2007). При хронических вирусных гепатитах ЭФЛ позволяют не только повысить эффективность лечения, но и воздействовать на сопутствующие факторы, влияющие на прогрессирование основного заболевания, например, дислипидемии. «Таким образом, обоснованным является включение в комплексную терапию вирусного гепатита препарата Эссенциале форте Н курсом от 4 мес до 1 года», – заключила Н.В. Харченко.

После лекций участники сессии получили уникальную возможность задать интересующие вопросы профессору Гундерманну.

## Почему ЭФЛ обладают тропностью именно к мембранам гепатоцитов?

– После абсорбции в кишечнике и поступления в кровь ЭФЛ транспортируются в печень в составе хиломикрон. Печень получает самое большое количество ЭФЛ. Как показали эксперименты, до 25% от принятой дозы ЭФЛ остается в печени. Также в печени ЭФЛ используются для синтеза липопротеинов (преимущественно липопротеинов высокой плотности – ЛПВП) и затем циркулируют в крови в их составе. Циркулирующие ЭФЛ в меньшей степени проявляют тропность к мембранам других клеток организма – эпителию желудочно-кишечного тракта; клеткам селезенки, легких, почек, мышц.

## В чем конкретно заключается детоксикационное и антиоксидантное действие Эссенциале форте Н?

– ЭФЛ стабилизируют клеточные мембраны и таким образом создают оптимальные условия для работы ферментных систем, встроенных в них, в том числе антиоксидантных ферментов, которые отвечают за детоксикацию свободных радикалов. Это, например, супероксиддисмутаза и ферменты системы глутатиона.

**?** **Какие курс и дозы Вы рекомендуете, чтобы получить отчетливый липидснижающий эффект Эссенциале форте Н?**

– Что касается снижения уровня холестерина и повышения содержания ЛПВП, то этот эффект наблюдается, по нашим данным, примерно у 2/3 пациентов. Влияние ЭФЛ на липидный профиль крови доказано в 14 исследованиях. Это происходит за счет активации мембранных ферментов, которые отвечают за метаболизм липопротеинов. Для того чтобы получить незначительное снижение уровня холестерина и триглицеридов, необходим курс лечения минимум 2-4 нед. На фоне длительного приема ЭФЛ (от 16 до 24 мес) в некоторых исследованиях показано уменьшение роста атеросклеротических бляшек. При внутривенном введении ЭФЛ в первые две недели даже может наблюдаться небольшое повышение холестерина за счет его мобилизации из тканей в транспортную форму (ЛПВП), но затем уровень начинает снижаться.

**?** **Проводились ли исследования ЭФЛ при заболеваниях поджелудочной железы, почек и других органов?**

– Проводились исследования ЭФЛ для лечения колита. В кишечнике также есть слой фосфолипидов, который повреждается при заболевании, а ЭФЛ способствуют восстановлению этого слоя. Не доказано терапевтическое влияние ЭФЛ при болезнях почек и поджелудочной железы. Тем не менее ЭФЛ могут оказывать положительные эффекты при заболеваниях любых органов, которые сопровождаются повреждением клеточных мембран. Поэтому я называю Эссенциале форте Н мембранотерапевтическим препаратом. В 1992 г. я опубликовал книгу, в которой проанализировал несколько сотен исследований ЭФЛ при разных заболеваниях. Показано даже влияние ЭФЛ на головной мозг. Экспериментально доказано, что 1% ЭФЛ проникает через гематоэнцефалический барьер и может оказывать положительные эффекты при процессах старения.

**?** **Часто врачи комбинируют гепатопротекторы с разными механизмами действия. С какими препаратами, по Вашему мнению, можно сочетать ЭФЛ для лечения НАЖБП, АБП и вирусных гепатитов?**

– Выбор зависит от происхождения патологии печени. Так, при НАЖБП, ассоциированной с диабетом, я рекомендую комбинацию метформина и ЭФЛ. При ожирении и дислипидемии – статины и ЭФЛ. При АБП ситуация сложнее, поскольку нет стандартизированных подходов к лечению. Я рекомендую назначать ЭФЛ с препаратами, которые индивидуально показаны пациенту, например с пентоксифиллином. При вирусных гепатитах ЭФЛ не заменяют противовирусную терапию, но могут применяться в сочетании с интерфероном, рибавирином или ингибиторами протеаз.

**?** **Используются ли ЭФЛ в Европе у детей в возрасте до 12 лет?**

– С научной точки зрения Эссенциале форте Н можно перорально принимать детям младше 12 лет, поскольку ЭФЛ повторяют структуру эндогенных фосфолипидов и характеризуются высокой безопасностью. Возрастное ограничение до 12 лет в Германии обусловлено инструкцией к применению.

**?** **Целесообразно ли применять ЭФЛ при гемангиомах печени, а также у больных с прогрессирующим фиброзом, обусловленным вирусным гепатитом С, которые не ответили на двойную противовирусную терапию?**

– Ингибирующее влияние ЭФЛ на фиброгенез доказано во многих исследованиях, поэтому ЭФЛ могут применяться в том числе у пациентов с фиброзом печени вирусной природы. Что касается гемангиом, то применение ЭФЛ не оправдано. Если гемангиома сочетается с повышением активности трансаминаз, то назначение ЭФЛ позволит нормализовать биохимические отклонения. Однако специальных исследований ЭФЛ у пациентов с гемангиомами не проводилось.

**?** **Какова роль ЭФЛ при заболеваниях печени, которые сопровождаются выраженным холестатическим синдромом?**

– При заболеваниях печени с холестазом я рекомендую комбинировать ЭФЛ с УДХК. В разных странах проведено 17 фармакологических и более 30 клинических исследований, в которых ЭФЛ проявляли терапевтический эффект при функциональном холестазе.

**?** **Почему в некоторых случаях при назначении ЭФЛ пациентам с острыми или активными хроническими гепатитами наблюдается усиление цитолитического синдрома и дальнейшее повышение активности трансаминаз? Можно ли применять ЭФЛ при острых гепатитах?**

– Случаи усиления цитолитического синдрома на фоне лечения ЭФЛ мне не известны, но меня часто об этом спрашивают. Если это наблюдается после внутривенного введения ЭФЛ, то первая возможная причина – неправильное хранение препарата. Ампулы Эссенциале форте Н следует хранить в холодильнике. При распаде фосфатидилхолина это вещество становится токсичным. Ампулы не следует использовать, если в них видны твердые частицы. Второе возможное объяснение – цитотоксичный затвердитель, но согласно публикациям из Японии и Канады токсичность этого компонента значительно снижается при совмещении с ЭФЛ.

**?** **Можно ли назначать Эссенциале форте Н при болезни Жильбера и доброкачественной гипербилирубинемии?**

– Эффекты ЭФЛ при гипербилирубинемии не изучались.

**?** **Используется ли Эссенциале форте Н у беременных?**

– С научной точки зрения нет ограничений для перорального приема Эссенциале форте Н форте беременными. Около 20 клинических исследований показали, что ЭФЛ могут уменьшать различные нарушения со стороны печени, связанные с беременностью (гестозом). Еще одна предпосылка к назначению ЭФЛ будущим матерям заключается в том, что развитие центральной нервной системы плода зависит от поступления полиненасыщенных фосфолипидов. У новорожденных и детей раннего возраста очень высокий процент содержания полиненасыщенных фосфатидилхолинов в головном мозге. ЭФЛ потенциально могут стимулировать созревание центральной нервной системы плода. Пока такие данные получены только в экспериментальных исследованиях.

**?** **Можно ли совмещать гипохолестериновые диеты и прием Эссенциале форте Н?**

– Конечно, совместное применение диеты и ЭФЛ для снижения уровня холестерина обосновано с научной точки зрения. Эффект должен быть синергичным.

Резюмируя работу сессии, профессор Н.В. Харченко отметила, что даже в отношении хорошо известного препарата, такого как Эссенциале форте Н, можно найти новые аспекты для обсуждения.

Подготовил Дмитрий Молчанов

37

## Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

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

Подпись .....

## Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

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

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

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

На какую тему? .....

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

О.Г. Шадрін, д.м.н., професор, О.А. Бельська, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

## Особливості перебігу захворювань гастродуоденальної зони у підлітків

Зважаючи на те що в останні десятиріччя існує негативна динаміка показників суспільного здоров'я населення, саме діти та підлітки стають однією з найбільш соціально уразливих груп населення, тому питання, що стосуються стану їхнього здоров'я, є соціальною проблемою, розглядаються в багатьох правових документах, постановках, програмах, рекомендаціях міжнародних, державних органів та громадських організацій. Особливу занепокоєність викликають показники здоров'я підлітків, близько 70% з яких мають хронічну патологію, обумовлену соціальним становищем, та соціально значущі захворювання. З 1992 по 2012 рік відзначається збільшення поширеності захворювань органів травлення серед підлітків у віці 15-18 років у 1,7 раза. Частка хвороб верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становить значну питому вагу у структурі всієї патології, при цьому поширеність гастритів з ерозіями у підлітків у 2,5 раза вища, ніж у дітей у віці до 15 років, а при виразковій хворобі цей показник збільшується в 7,4 раза.

Підлітковий вік (від 14 до 18 років), відповідно до критеріїв ВООЗ, – це період розвитку організму, для якого характерні прискорене формування скелета, а також органів та систем; нейрогуморальна та нейрорегуляторна перебудова; досягнення фізіологічної, психологічної та статевої зрілості; соціальне становлення особистості, набуття нею соціальної незалежності. Гетерохромний розвиток організму підлітка супроводжується дисбалансом вироблення гормонів, ферментів; дизрегуляторними розладами нервової системи; порушенням взаємозв'язку між різними органами, у тому числі ШКТ. Напруженість роботи організму підлітка є дуже значною, тому деякі дослідники вважають підлітковий вік природною функціональною навантажувальною пробою. Наслідком дисбалансу розвитку організму дитини може стати розбіжність між біологічним та хронологічним віком підлітка, що не тільки спричиняє зниження функціональних здібностей, а й може призвести до виникнення соціальних та психологічних проблем.

Виділяють численні фактори ризику розвитку захворювань гастродуоденальної ділянки у підлітків. До соціально-гігієнічних відносять чинники, що визначають спосіб життя підлітка та його родини. Харчування – це фактор, який впливає на стан здоров'я людини, відіграє величезну роль у формуванні гастродуоденальної патології. Приблизно 30% підлітків не дотримуються режиму та якості харчування. Недостатнє вживання свіжих овочів та фруктів встановлене у 21% підлітків. Харчування всухом'ятку частіше спостерігається у підлітків із захворюваннями верхніх відділів травного тракту – приблизно у 23%. Зловживання гострими, копченими, прямими стравами відзначено у 20% підлітків. Гіпокінезія, недостатнє перебування на свіжому повітрі, низька фізична активність виявлені у 21% підлітків. Нервово-психічні перевантаження та схильність до тривалих негативних емоцій, які призводять до невротичних станів, встановлені приблизно у кожного 5-6-го підлітка. Незадовільний мікроклімат у родині, який найчастіше пов'язаний зі зловживанням алкоголем батьків, має місце у 17% підлітків. Погані соціально-побутові умови, скученість людей, відсутність свого кутка (кімнати) трапляються у 27% дітей підліткового віку. Неповна родина (частіше – відсутність батька) реєструється у 11% підлітків, що, як правило, є причиною низького економічного становища родини. Серед медико-біологічних чинників слід відзначити спосіб харчування дитини на першому році життя, що має істотний вплив на подальший стан здоров'я. Штучне та раннє змішане вигодовування на першому році життя встановлені

у 44% підлітків. Перенесені кишкові інфекції (вірусний гепатит та гостра дизентерія, які мають велике значення у процесі формування захворювань верхніх відділів травного тракту) зафіксовані в анамнезі у 11% підлітків з патологією ШКТ. Наявність гельмінтозу та лямбліозу траплялася у 19% підлітків. На думку більшості дослідників, інфекції ШКТ та гельмінтози, інвазії найпростішими переважають серед специфічних предикторів гастроентерологічних захворювань, що підтверджується даними багатьох досліджень. Лямбліоз суттєво змінює клінічну картину гастроентерологічного захворювання, що проявляється у виражених вегетативних та невротичних розладах, ураженнях шкіри у вигляді різноманітних висипань, свербіж.

Наявність юнацьких вугрів істотно впливає на психоемоційний стан підлітків, знижує їхню самооцінку та якість життя. Наявність значної кількості каріозних зубів у 9% та хронічних вогнищ інфекції в носоглотці у 6% підлітків вважається постійним джерелом мікробної інвазії та сенсibiliзації організму, що відіграє значну роль у патогенезі гастроентерологічних захворювань.

Спадковий анамнез за гастроентерологічною патологією частіше трапляється в анамнезі з боку матері – у 34%, тоді як з боку батька – у 17% підлітків.

Не можна не згадати про суттєву роль характерних для підлітків шкідливих звичок, які наносять значну шкоду організму, різко знижуючи якість життя та харчування. Так, відомо, що понад 25% учнів ПТУ із захворюваннями органів травлення мають шкідливі звички, зокрема, 22% п'ють, 20-30% вживають алкогольні напої.

Метою профілактичних заходів, направлених на виявлення та усунення чинників ризику та попередження захворювань органів ШКТ, є формування у підлітків прагнення до здорового способу життя, негативного ставлення до тютюнопаління, алкоголю, наркоманії, токсикоманії, ігроманії; розповсюдження серед молоді гедонічної ідеології; корекція режиму дня, яка спрямована на організацію раціонального харчування; усунення психотравмуючих ситуацій; загартування, перебування на природі, активний спосіб життя, боротьба із гіпокінезією; споживання кисломолочних продуктів. Серед лікувальних методів слід відзначити санацію хронічних вогнищ інфекції верхніх дихальних шляхів та порожнини рота; лікування невротичних станів; терапію гельмінтозів, лямбліозу; відновне лікування після перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), гострих

кишкових інфекцій; терапію алергічних захворювань, анемії, імунодепресивних станів; прийом вітамінних препаратів та есенціальних мікроелементів.

Оцінюючи клінічну симптоматику захворювань у підлітків із патологією органів травлення, лікар має враховувати, що період статевого дозрівання такого пацієнта характеризується вираженими змінами психічних, морфологічних, фізіологічних процесів, пов'язаних із перебудовою нейроендокринних регуляторних механізмів. Формування ШКТ завершується, в основному, у віці 14-15 років, але виражена лабільність центральної та вегетативної нервової системи, незбалансованість гормональних співвідношень відображаються на змінах секреторної та моторної діяльності ШКТ. Тому епізодична поява деяких симптомів (нудоти, блювання, короткочасних колюк у животі, нестійких випорожнень тощо) може бути обумовлена не захворюванням, а лабільністю нейрогуморальних регуляторних механізмів організму. Зазначене вище не заперечує необхідності дуже уважно ставитися до скарг підлітків, які потребують ретельного обстеження та динамічного спостереження.

У клінічній картині при захворюваннях ШКТ у підлітків серед симптомів найчастіше трапляється біль. Це пов'язано з тим, що хворі в цьому віці звертаються до лікаря переважно тільки в тих випадках, коли біль у животі стає досить інтенсивним та частим. Больові відчуття, як правило, чергуються з періодами клінічного благополуччя. Таке спостерігається при захворюваннях органів травлення у пацієнтів будь-якого віку, але для підлітків це більш характерно.

Далеко не завжди локалізація больового нападу є свідченням про ураження певного органа. Біль в проекції цього органа може мати рефлексорний характер. Значні труднощі виникають при поєднаних ураженнях органів травлення, які досить часто спостерігаються у підлітків. Біль в епігастральній ділянці може бути пов'язаний із захворюванням шлунка, печінки, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози тощо. Щоб визначити місце виникнення болю, його характер, слід ретельно обстежити підлітка, визначити, у якому місці больове відчуття проєкується на черевну стінку. Це дуже важливо, оскільки часто буває, що пацієнт не може точно охарактеризувати больовий синдром (періодичність, вираженість, ірадіацію), а також його динаміку залежно від застосування тих чи інших лікарських засобів, вживання їжі, впливу фізичних та психічних факторів. Крім того, індивідуальні особливості



О.Г. Шадрін

центральної нервової системи підлітка, її чутливість до больового подразнення, умови зовнішнього середовища мають значний вплив на вираженість больового синдрому.

Окрім больового синдрому в клінічній практиці захворювань ШКТ значне місце посідають диспепсичні явища. Зниження апетиту (до анорексії) нерідко спостерігається в підлітковому віці (переважно у дівчат). Необхідно пам'ятати, що часто причиною утримання від прийому їжі є не відсутність апетиту, а певні естетичні міркування (зокрема, дівчата дуже бояться розповніти). У низці випадків у підлітків трапляється відсутність апетиту, що призводить до значного схуднення. При цьому ступінь порушення апетиту часто не відповідає тяжкості функціональних та морфологічних розладів органів травлення. Причину стійкого зниження апетиту нерідко буває важко виявити. Найчастіше в основі цього порушення лежить нервово-психічний чинник. Іноді відзначається спотворення смаку у вигляді пристрасті до вживання неїстівних продуктів (вугілля, крейди тощо). Іноді також спостерігається при алхоргидрії. Але важливо пам'ятати, що спотворення смаку може бути пов'язане не лише з патологією ШКТ, а й з деякими іншими захворюваннями, наприклад гіпохромною анемією. Наявність байдужості до вживання м'ясних, молочних, жирних страв частіше пов'язана зі звичками та характером харчування в конкретній родині, та не зумовлена непереносимістю чи іншою патологією.

Слід пам'ятати, що підлітки, переважно дівчата, які схильні до набирання надмірної ваги, уважно спостерігають за появою нових модних дієт для схуднення. Самостійне та безконтрольне застосування цих дієт часто закінчується порушенням обміну речовин у таких підлітків, а також дискомфортом у ділянці ШКТ. Такі стани часто можуть бути пов'язані з психоневрозами.

Сімейний лікар має пам'ятати, що нервова анорексія – патологія, що дуже часто трапляється у дітей пубертатного віку. За даними М.В. Коркіної, нервова анорексія виникає переважно у дівчат-підлітків (дуже рідко у хлопців цього віку) та виражається в свідомому, стійкому прагненні до схуднення, яке нерідко призводить до кахексії і навіть ймовірного летального наслідку. Мотивацією до такої поведінки є хвороблива переконаність у наявності надлишкової ваги. Необхідно підкреслити, що підлітки з нервовою анорексією (або їхні батьки), як правило, звертаються до сімейного лікаря, потім до гастроентеролога і тільки іноді, через тривалий час, до психоневролога. Хоча наявність нервової анорексії не виключає можливості розвитку хвороб органів травлення, хворі на нервову анорексію потребують лікування у психіатра.

Обкладеність язика та неприємний запах із ротової порожнини можуть бути пов'язані не тільки з наявністю каріозних зубів, а й з переїданням, особливо на ніч, при вираженому атрофічному гастриті, патології жовчних шляхів. Нерідко у підлітків язик буває обкладений білим або жовтим нальотом, відчувається гіркота, сухість у роті, особливо вранці. Зміна зовнішнього вигляду язика свідчить не тільки про розлади шлунка, а також про захворювання інших органів травної системи.

**Відрижка повітрям або після їжі може виникати внаслідок як аерофагії, так і недостатності кардії. За наявності гіперсекреції шлункового соку або закиду кишкового вмісту з домішками жовчі до стравоходу нерідко спостерігаються кисла відрижка та гіркий присмак уроті. Печія у підлітків трапляється досить часто. Це зумовлено не тільки тим, що у більшості з них кислотоутворююча функція шлунка є підвищеною, а й з недостатністю кардії, яка виявляється при проведенні ендоскопічного та рентгенологічного дослідження. Іноді печія може бути єдиним симптомом, що свідчить про наявність виразкової хвороби або езофагіту.**

Нудота у підлітків трапляється набагато частіше за блювання. Причому поява нудоти, так само як і блювання, далеко не завжди свідчить про ураження органів травлення. Оскільки блювання можуть спричинити різноманітні фактори (центральні, периферичні тощо), його слід розглядати як прояв патології ШКТ тільки в тих випадках, коли наявні інші симптоми цього захворювання. Нудота частіше відзначається у підлітків жіночої статі при зниженій кислотоутворюючій функції та патології жовчних шляхів. Блювання часто трапляється у підлітків чоловічої статі із гіперсекрецією шлунка, при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки. Нудота та блювання завжди спостерігаються за наявності гострого гастриту й значно рідше у разі загострення хронічного гастриту.

Загалом, унаслідок нетривалості захворювань ШКТ та відсутності складень у більшості підлітків це не має впливу на фізичний розвиток. У той же час, за даними Л.Г. Центерової, у підлітків із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки антропометричні дані, особливо ваги тіла, нерідко бувають нижчими, ніж такі показники у здорових однолітків. При цьому автор відзначає, що це прямо пов'язано із тривалістю хвороби.

У літературі описано зміну показників крові (появу еритроцитозу, анемії, тенденції до лімфоцитозу, поліцитемії тощо) у дорослих хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. У дослідженнях, проведених у підлітків із цієї патології, таких змін показників крові не виявлено, якщо були відсутні захворювання інших органів та систем (хронічний тонзиліт, ревматизм, ангіна та ін.). За наявності змін у показниках крові необхідно виключити вогнищеву інфекцію та інші захворювання, які можуть ускладнювати перебіг хвороб ШКТ. Також слід підкреслити несприятливий вплив на організм підлітка хронічних вогнищ інфекції. Проведення за потреби санації порожнини рота, тонзилектомії призводить не тільки до покращення загального стану хворого, а й до зменшення або зникнення болю в животі.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) має низку особливостей у підлітковому віці. Так, за даними

Н.В. Лярьскої, у дітей у віці до 15 років, що пройшли обстеження із застосуванням езофагогастродуоденоскопії, рефлюкс-езофагіт траплявся в 23% випадків. У старшій віковій групі (12-15 років) це захворювання діагностувалося в кожній другій дитині. За наявності ГЕРХ скарги на абдомінальний і грудний біль з'являються у пацієнтів шкільного та підліткового віку, на відміну від пацієнтів молодшого віку, які скаржаться переважно на зривання чи блювання. Іноді підлітки потрапляють у гастроентерологічне відділення із симптомами кривоший (хронічні ненавмисні рухи шиї), які ще відомі під назвою «синдром Сандіфера». Прояви з боку дихальної системи при ГЕРХ також залежать від віку дитини. У підлітків синдром подразнення дихальних шляхів частіше пов'язаний із астмою або оториноларингологічними захворюваннями, такими як ларингіт або синусит. До таких проявів належать також осиплість голосу, лоскіт у горлі, хронічний кашель, фарингіт, запалення середнього вуха і відчуття кому в горлі. До ларингофарингеальних ознак ГЕРХ відносяться набряк і гіперемія задньої поверхні ротоглотки, контактні виразки, гранульоми, поліпи та ін. Симптоми та клінічні прояви ГЕРХ у підлітків дуже схожі на прояви такого захворювання у дорослих. Дорослі з ГЕРХ часто повідомляють про наявність симптомів цього захворювання ще з дитинства, у тому числі відрижки, абдомінального болю, печії та/або болю в грудях, дисфагії, недостатньої ваги та астми. Отже, дорослі на ГЕРХ можуть страждати на це захворювання починаючи з підліткового віку.

Низку клінічних особливостей також має виразкова хвороба у підлітковому віці. Під час зіставлення клінічних проявів у пацієнтів залежно від віку виявлялося, що у дітей у віці до 10 років з наявністю ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки найчастіше трапляються такі характеристики больового абдомінального синдрому: умбілікальна локалізація, виникнення болю після їди, слабкий і короткочасний біль, що проходить самостійно. У підлітків біль носить більш локалізований і окреслений характер: достовірно частіше зустрічається біль натще, сильний або дуже сильний, тривалий і дедалі менш виражений після прийому їжі або антацидів. Ритм цього болю називають «мойнінганівським». При зіставленні скарг диспептичного характеру виявилось, що у дітей молодшого шкільного віку при ерозивно-виразкових ураженнях частіше спостерігалися симптоми, характерні для постпрандального варіанту диспепсії, а у підлітків достовірно частіше виявлялася печія, що в поєднанні з наведеними вище характеристиками больового абдомінального синдрому свідчило про наявність больового варіанта диспепсії. Разом із тим і у дітей підліткового віку, незважаючи на наявність захворювання, може відзначатися маловиражена клінічна симптоматика – так званий німий перебіг хвороби, коли захворювання маніфестує у складненнями – кровотечею, перфорацією, пенетрацією тощо. Але, як правило, при ретельному зборі анамнезу виявляється, що підліток таки мав больовий абдомінальний синдром, на наявність якого ні він, ні його батьки, ні сімейний лікар не звертали належної уваги.

Проведені порівняльні дослідження морфологічних змін слизової оболонки верхніх відділів ШКТ свідчать про наростання з часом тяжкості патологічних розладів у дітей підліткового віку. У підлітків частіше визначається нодулярний гастрит, в основі якого лежить формування великих лімфоїдних фолікулів із гермінативними центрами

розмноження; більш виражене запалення і активність гастриту; нерідко виявляються мікрокісти, на місці яких у подальшому формуються ерозії, значною мірою порушується продукція муцину. Слід відзначити, що кишкова метаплазія в слизовій оболонці шлунка в цілому трапляється досить рідко, проте її достовірно частіше визначають саме у підлітків. Таким чином, виразкова хвороба у дітей підліткового віку має свої особливості: трапляються як типова клінічна картина, так і малосимптомний перебіг хвороби, який є ризиком розвитку можливих ускладнень. Необхідно об'єднати зусилля терапевтів і педіатрів з проведення наступних лікувально-реабілітаційних заходів хворим зазначеного профілю. Перспективною є розробка системи реабілітації хворих підлітків за схемою «стаціонар – поліклініка – школа – родина».

Проведення консервативної терапії і ведення здорового способу життя лежать в основі лікування не тільки ГЕРХ, а й інших захворювань гастродуоденальної ділянки у підлітків. Рекомендується уникати харчових продуктів і напоїв, що містять кофеїн та алкоголь, які викликають рефлюкс. Зниження маси тіла у пацієнтів із надлишковою вагою, у сусування впливу тютюнового диму також є важливими факторами при лікуванні вказаних захворювань у будь-якому віці.

Оскільки при багатьох захворюваннях верхніх відділів ШКТ у підлітків в патогенезі провідне місце займає *Helicobacter pylori*, необхідно здійснити певні заходи з ерадикації цього збудника. Ще більшою актуальністю це набуло після визначення Всесвітньою організацією охорони здоров'я наявності *H. pylori* як чинника, що збільшує ризик розвитку раку шлунка в інфікованих хворих у 4 рази. За даними проведених досліджень, профілактика раку шлунка можлива у інфікованих пацієнтів, які не мають передракових уражень. Треба підкреслити, що у дітей рідко розвиваються такі передракові ураження, як атрофія або кишкова метаплазія слизової оболонки шлунка. Однак підлітків можна включити до групи профілактики розвитку раку шлунка. Коли мова заходить про терапевтичні стратегії стосовно *H. pylori*-асоційованих захворювань, виникає гостра необхідність у розробці високо-ефективної та безпечної схеми терапії. Хоча багато дослідників повідомляють про профілактичну та терапевтичну ефективність вакцини проти *H. pylori*, що було підтверджено експериментами на лабораторних тваринах, її застосування у людей виявилось проблематичним.

Крім того, важливе значення в генезі ерозивно-виразкових уражень має кислотоутворюючий чинник. При зіставленні рангових значень кислотності дослідники відзначили, що значно підвищені та дуже високі показники кислотності достовірно частіше траплялися у підлітків, що обґрунтовувало використання під час їх лікування окрім класичної потрійної терапії більш потужних антисекреторних препаратів, ніж при лікуванні дітей у віці до 10 років. Хоча існує багато діагностичних опцій, у тому числі ендоскопічне дослідження і рН-метрія, більшість пацієнтів підліткового віку проходять емпіричне лікування із застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП), що пригнічують кислотність. Емпірична антирефлюксна терапія, яка полягає в обмеженому за часом застосуванні пробних високих доз ІПП, є економічно ефективною стратегією у дорослих пацієнтів; хоча формально цей вид лікування не оцінювався у дітей старшої вікової групи, його застосовують на практиці. Відсутність реакції на подібну емпіричну терапію або потреба в лікуванні

протягом більш тривалого часу викликають необхідність у здійсненні формальної діагностичної оцінки.

До недавнього часу більшість досліджень лікування ГЕРХ у дітей включали омепразол. Рішення про застосування було обумовлено позитивним досвідом його використання в педіатричній практиці, підтвердженням рівнем безпеки, схваленням з боку Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), а також розробленими формами і дозуваннями для дітей. Фармакодинамічні дослідження показали, що дітям потрібні відносно вищі дози ІПП (у перерахунку на масу тіла), ніж дорослим.

Пантопразол – ще один представник групи ІПП, який також підходить для лікування захворювань верхніх відділів ШКТ у дітей віком >12 років та підлітків завдяки хорошему профілю безпеки, лінійній фармакокінетиці та малій кількості лікарських взаємодій. Оскільки у дорослих та підлітків спостерігається аналогічний патогенез ГЕРХ, очікується, що застосування пантопразолу забезпечить полегшення симптомів хвороби у останніх подібно до ефекту, що досягається від його застосування у дорослих. Це дослідження проводилося для перевірки цієї гіпотези шляхом оцінки ефективності, профілю безпеки та переносимості пантопразолу (20 і 40 мг 1 раз на день перорально) у пацієнтів віком від 12 до 16 років із симптомами ГЕРХ. Зі 159 обстежених пацієнтів 136 було рандомізовано. Відібрані хворі поділялися на дві групи: 20 або 40 мг пантопразолу (по 68 осіб у кожній групі). Середній вік більшості рандомізованих пацієнтів, представлених особами європейської раси, становив 14 років (діапазон 12-16 років). Усі підлітки мали клінічний діагноз симптоматичної ГЕРХ. Середні вихідні оцінки за шкалою GASP-Q CSS (композиційна шкала оцінки симптомів на основі опитувальника оцінки симптомів ГЕРХ для дітей) для дозувань 20 і 40 мг становили 177,7 і 174,1 відповідно. Ніяких істотних демографічних відмінностей між групами дозувань не відзначено. 130 пацієнтів брали участь у дослідженні до його завершення, 6 передчасно вибули. У групі підлітків, що приймали 40 мг препарату, 3 пацієнти припинили участь у дослідженні через головний біль, 1 – через відсутність ефективності терапії. У групі хворих, що приймали 20 мг препарату, 1 пацієнт був виключений на його прохання. Загалом 112 (82,4%) учасників дослідження повідомили про одне або більше небажане явище (treatment-emergent adverse event – ТЕАЕ), яке виникло від початку лікування, серед них 59 (86,8%) пацієнтів, які приймали 20 мг пантопразолу (перша група), а також 53 (77,9%) особи, які приймали 40 мг (друга група). Частота виникнення ТЕАЕ була схожою в обох групах лікування. У ході дослідження не було зафіксовано серйозних небажаних явищ або летальних випадків. Найбільш поширеним ТЕАЕ був головний біль у 25 пацієнтів у першій групі і у 22 хворих у другій групі. У більшості випадків головний біль був незначним. Один пацієнт з першої групи і 7 пацієнтів з другої групи повідомили про діарею. Випадкові розлади, що не пов'язані з застосуванням досліджуваного препарату, частіше виникали у хворих із першої групи (p=0,036). Виражені больові відчуття в ділянці живота мали місце у 3 пацієнтів, при цьому у 2 із них больові відчуття були пов'язані з прийомом досліджуваного препарату. Збільшення середнього показника маси тіла, яке мало місце в ході дослідження, було статистично

Продовження на стор. 32.

О.Г. Шадрін, д.м.н., професор, О.А. Бельська,  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

## Особливості перебігу захворювань гастрооденальної зони у підлітків

Продовження. Початок на стор. 30.

значимим у порівнянні з початковим, як і слід було очікувати у підлітків, що перебувають у стадії росту. Цей результат також може відображати зменшення симптоматики ГЕРХ і подальше збільшення споживання їжі.

Найбільш частим порушенням лабораторних показників було безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти, яке зареєстроване у 15 пацієнтів. Хоча воно було статистично значущим, але не розглядалося як клінічно значиме. Незначні коливання в результатах лабораторних досліджень функції печінки відзначено у 5 хворих.

Результати поточного та інших досліджень є важливими даними про використання пантопразолу при лікуванні захворювань гастрооденальної зони у підлітків, вони доповнюють висновки інших досліджень, проведених у дитячій популяції. Пантопразол у дозуванні 20 мг і 40 мг чинив ефективний вплив на зниження симптомів ГЕРХ у підлітків у віці 12-16 років.

Значне зниження оцінки за шкалою CSS уже на першому тижні лікування вказує на швидке покращення симптомів. За допомогою опитувальника GASP-Q визначено, що поліпшення симптомів гастрооденального рефлюксу було статистично значущим в обох групах дозувань порівняно з початковими показниками. Проведена в кінці 8-го тижня лікування загальна оцінка ефективності терапії пантопразолом також була дуже значущою в обох групах. Лише 1 пацієнт, який отримував 40 мг (0,6 мг/кг) пантопразолу, передчасно вибув із дослідження з причини неефективності курсу терапії.

Хоча учасники дотримувалися прийому досліджуваного препарату, 15,4% пацієнтів приймали його <80% потрібного часу, що підкреслює необхідність продовження батьківського нагляду за прийомом лікарських засобів у підлітків. Під час фази лікування антациди використовувалися рідко, тому ці препарати можуть виявитися неефективними для більшості пацієнтів, які отримують пантопразол перорально. Обидві дози були однаково ефективними стосовно зниження симптомів ГЕРХ, при цьому не було зафіксовано суттєвих відмінностей у загальних профілях небажаних явищ. Доза 40 мг асоціювалася з більш швидким покращенням симптомів нижче початкового порогового показника. Однак фіксувався взаємозв'язок між прийомом препарату в дозі 40 мг та збільшенням частоти виникнення головного болю, що призвело в деяких випадках до передчасного припинення участі пацієнтів у дослідженні, а також до збільшення кількості хворих із діареєю.

Опитувальник GASP-Q є корисним інструментом для оцінки симптомів ГЕРХ у цій популяції пацієнтів. Оцінювання 8 симптомів дозволило отримати найбільш повну картину клінічної реакції хворих, а також провести аналіз спектру симптомів захворювання. Опитувальник був невеликим за обсягом і при його заповненні не виникало особливих проблем для пацієнта. Хоча період

отримання інформації був відносно довгим (7 днів), це не вплинуло на застосуваність цього інструменту. Симптоми гастрооденального рефлюксу перивчасті і можуть не проявлятися щодня, що вказує на доцільність використання більш тривалого періоду отримання інформації. Щоденна фіксація спостережень може надати більш точні результати, однак це пов'язано зі значними незручностями для пацієнта. Підлітки навряд чи будуть вести щоденник спостережень, проте вони без особливих зусиль щотижня заповнювали опитувальник GASP-Q.

Наш досвід застосування оригінального пантопразолу (Контролоку) у дітей та підлітків із жовчнокам'яною хворобою і супутнім гастродуоденітом, у тому числі з Нр-асоціюванням, та у хворих на ГЕРХ свідчить про те, що клінічні прояви захворювань гастрооденальної зони регресували значно швидше, ніж при використанні в цих випадках інших кислотосупресивних засобів.

Ефективність лікування в цьому дослідженні оцінено як «добра» у 28,1% дітей, «дуже добра» у 71,9% дітей. Препарат добре переносився хворими, практично не викликав побічних ефектів та синдрому рикошету при його відміні, асоціювався зі стійкою ремісією хвороби.

Таким чином, перебіг захворювань гастрооденальної зони у підлітків має низку характеристик, які пов'язані з анатомо-фізіологічними особливостями стравоходу, шлунку, центральної та периферичної нервової системи; статевим розвитком, дорослішанням, соціальною адаптацією; додатковими факторами ризику, які виникають в пубертатний період – приєднанням шкідливих звичок, ослабленням батьківського контролю за харчуванням, режимом дня, станом здоров'я підлітка. Головною особливістю перебігу ГЕРХ у підлітків є виражений абдомінальний і грудний біль, недостатність маси тіла, приєднання симптомів подразнення дихальних шляхів та синдрому Сандіфера. При виразковій хворобі в пубертатному віці більш виражений мойнінганівський ритм болю або німії перебіг хвороби. Лікування захворювань гастрооденальної ділянки у підлітків має свої особливості: зміна та дотримання здорового способу життя, відмова від шкідливих звичок, нормалізація маси тіла, використання антихелікобактерної терапії, кислотосупресивних засобів – ІПП. Дослідження продемонстрували, що дози пантопразолу 20 і 40 мг були ефективними для зниження симптомів гастрооденального рефлюксу у підлітків та добре переносилися пацієнтами, що дає можливість рекомендувати препарат для широкого використання в повсякденній практиці гастроентерологів, сімейних лікарів при лікуванні дітей пубертатного періоду із захворюваннями гастрооденальної ділянки.

Список літератури знаходиться в редакції.

CONT-PUB-122014-28

Т.А. Соломенцева, д.м.н., професор,  
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

## Медикаментозный литолиз при желчнокаменной болезни. Действительно ли этот метод работает?

**Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов. Распространенность данной патологии значительно отличается в разных странах. В Европе она составляет в среднем 10-20%, в странах Азии – 3-6%. Наиболее высокая распространенность ЖКБ наблюдается у коренных жителей Северной Америки (более половины индейцев имеют камни в желчном пузыре). По данным разных авторов, распространенность ЖКБ среди жителей Украины колеблется в пределах от 10 до 30%. Данные показатели распространенности являются лишь вершиной айсберга, истинная заболеваемость выше, так как большинство больных имеют «тихие», бессимптомные конкременты в желчном пузыре, не проявляющиеся клиническими симптомами. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин; с возрастом частота ЖКБ увеличивается у лиц обоих полов. С учетом факторов риска развития ЖКБ снижения заболеваемости в ближайшем будущем ждать не приходится, и этот показатель будет только расти.**

### Факторы риска, течение и исходы ЖКБ

ЖКБ составляет серьезную медико-социальную проблему. На сегодняшний день основным методом лечения остается холецистэктомия, причем большинству пациентов она выполняется по поводу калькулезного холецистита и других осложнений ЖКБ. У большого количества прооперированных больных развивается постхолецистэктомический синдром, связанный с дисфункцией сфинктера Одди и другими патологическими изменениями в органах и тканях. Последствием хирургического лечения является нарушение физиологических процессов желчеобразования и желчеотделения; у прооперированного пациента развивается целый цикл нарушений переваривания и всасывания нутриентов. У части больных наблюдается рецидив заболевания, и конкременты обнаруживаются уже в желчных протоках. Все эти факторы увеличивают медицинские расходы на лечение ЖКБ. Это свидетельствует о том, что принятие решения о холецистэктомии у конкретного пациента должно быть взвешенным и обоснованным. И уж тем более ошибочно предполагать полное излечение от ЖКБ после проведения холецистэктомии.

ЖКБ представляет собой сложное многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Развитию ЖКБ способствуют различные экологические и генетические факторы. Факторы риска включают



Т.А. Соломенцева

возраст, пол, расовую принадлежность, диетические предпочтения. В современном обществе к индивидуальным внешним факторам образования холестериновых желчных конкрементов относится высококалорийное питание с низким содержанием пищевых волокон и высоким содержанием углеводов. Ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия являются предпосылками для увеличения секреции холестерина в желчь и нарушения моторики желчного пузыря, что способствует и конкрементообразованию, и возникновению ЖКБ. У лиц молодого возраста факторами развития ЖКБ служат быстрые колебания массы тела, избыток эстрогенов, беременность, гормонозамещающая терапия.

В последние годы активно изучаются генетические факторы возникновения ЖКБ. Семейный анамнез должен учитываться для определения факторов риска образования камней в желчном пузыре. Описаны случаи увеличения частоты развития ЖКБ в 2-3 раза у родственников первой степени родства. Увеличение заболеваемости ЖКБ наблюдается у однояйцевых близнецов. Эти данные позволили сделать вывод о том, что вклад генетических факторов в развитие ЖКБ составляет 25-30%.

Камни в желчном пузыре классифицируются как холестериновые и пигментные (билирубиновые). Указанные виды конкрементов имеют принципиальные отличия в патогенезе развития и принципах лечения. Образованию пигментных камней способствуют гипербилирубинемия, врожденная гемолитическая анемия, наследственный микросфероцитоз. Более 90% камней в желчном пузыре являются холестериновыми и образуются в результате нарушения обмена холестерина. Процесс образования холестериновых камней как одного из наиболее частых вариантов ЖКБ изучен достаточно хорошо. Эта патологическая ситуация возникает вследствие гиперсекреции холестерина в желчь, уменьшения концентрации желчных солей и лецитина, ускорения преципитации кристаллов холестерина в связи с появлением в желчи факторов кристаллизации, в частности муцина и др.

Желчеобразование, секреция желчных солей и липидов регулируются сложной сетью транспортных белков. Изменение состава желчи и склонность к литиазу связано с генетическим обусловленным нарушением ABC-транспортеров. Это специфические белки для транспорта желчных кислот и липидов. Подробно изучены ABCB4 транспортеры, при помощи которых контролируется секреция фосфолипидов. ЖКБ, обусловленная мутацией гена, который кодирует данный транспортер, имеет определенные клинические особенности, а именно: начало заболевания до 40 лет, разнообразие варианты ЖКБ от микролитиаза, сладж-синдрома до крупных конкрементов; рецидивирующая симптоматика после проведенной холецистэктомии, отягощенный семейный анамнез. Эта форма холелитиаза хорошо поддается лечению препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

#### Современные подходы к лечению: преимущества и ограничения

Лечение ЖКБ включает фармакологические методы и оперативные вмешательства. Современное лечение ЖКБ зависит в первую очередь от состава конкрементов и клинической стадии болезни: бессимптомное носительство, клинически манифестное течение (типичная желчная колика), осложнения заболевания. Хирургическое вмешательство является конечным и радикальным способом лечения ЖКБ. И хотя на сегодняшний день все чаще используются малоинвазивные лапароскопические методы холецистэктомии, тем не менее процент осложнений такого вида лечения и рецидивов ЖКБ остается высоким.

Альтернативой холецистэктомии у пациентов с высоким операционным риском является контактный литолиз — растворение желчных конкрементов непосредственно в желчном пузыре или в желчных протоках при помощи метилтрет-бутилового эфира и пропионата. Другим методом лечения ЖКБ является экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия с последующим пероральным приемом препаратов желчных кислот. Однако интерес к таким операциям снижается по причине их инвазивности, потенциально токсических и травматических побочных эффектов обеих методик и высокой частоты рецидивов после растворения камней. На сегодняшний день даже в сочетании с пероральной литолитической терапией они используются крайне редко.

Основным неинвазивным методом лечения холестериновых желчных камней по-прежнему остается пероральная литолитическая терапия препаратами желчных кислот. Предпосылками для пероральной литолиза являются свойства желчных кислот — естественных компонентов желчи, которые выполняют функцию поддержания коллоидного состояния желчи. При снижении концентрации желчных кислот в желчи наблюдается выпадение осадка холестерина; образуются преципитаты и микрокристаллы, которые являются источником дальнейшего образования конкрементов. Медикаментозная терапия в отношении пигментных камней и кальцинированных конкрементов лютого типа считается неэффективной.

#### Медикаментозный литолиз: мировой опыт

Первый успешный и документально подтвержденный опыт растворения холестериновых желчных камней путем перорального приема хенодесоксихолевой кислоты был получен в 1972 г. Однако использование хенодесоксихолевой

кислоты ограничивалось дозозависимыми побочными эффектами. При увеличении дозы препарата наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, увеличивалась концентрация в воротке крови холестерина липопротеинов низкой плотности, развивался диарейный синдром. Более гидрофильная УДХК оказалась столь же эффективной при лечении ЖКБ и практически лишена побочных эффектов. Она в скором времени заменила хенодесоксихолевую кислоту, и опыт ее применения наиболее широко представлен в специализированной литературе.

В последнее время некоторыми авторами было высказано предположение о возможности использования в качестве терапевтических средств для лечения ЖКБ препаратов, снижающих уровень холестерина крови, таких как статины и эзетимиб. Данные препараты ингибируют синтез холестерина в печени или уменьшают его всасывание в тонком кишечнике, что теоретически может способствовать снижению концентрации холестерина в желчи, нормализации холангио-холестеринового коэффициента и растворению холестериновых камней желчного пузыря. Несмотря на многообещающие предпосылки эффективности такого лечения, результаты клинических исследований противоречивы и неоднозначны. Это дает основание считать прием препаратов УДХК наиболее подходящим на сегодняшний день методом пероральной литолитической терапии для лечения ЖКБ.

Использование УДХК в лечении ЖКБ и других заболеваний печени восходит к традиционной китайской медицине времен династии Тан. На протяжении веков для лечения различных гепатобилиарных расстройств в Китае использовался препарат, произведенный из желчи взрослых бурых медведей. В 1954 г. в Японии профессор Каназава и соавт. впервые синтезировали УДХК. В 1957 г. был зарегистрирован первый препарат УДХК — URSO производства компании Токио Танабе (Япония). Дальнейшие исследования показали, что лечение УДХК приводит к растворению холестериновых желчных камней, и сегодня этот метод лечения используется во всем мире, что характеризует его эффективность и безопасность.

#### Дозы, сроки и предикторы эффективности медикаментозного литолиза

Использование УДХК в терапевтических дозах снижает концентрацию холестерина в желчи на 40-60% путем ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и увеличения секреции холестерина в желчь. Кроме того, УДХК снижает токсичность гидрофобных желчных кислот, которые могут повреждать мембраны клеток и вызывать холестаз. Несмотря на то что большинство пациентов имеют желчные камни, преимущественно состоящие из холестерина, только небольшое число пациентов могут быть потенциальными ответчиками на данный способ лечения. Успех пероральной системной литолитической терапии зависит от тщательного отбора больных в группы лечения. Кандидаты для лечения УДХК должны иметь исключительно холестериновые конкременты, не обызвестленные кальцием. Диаметр камней не должен превышать 20 мм, пузырный проток должен быть хорошо проходимым. Рекомендация доза УДХК для лечения камней желчного пузыря составляет 8-10 мг/кг в сутки, более высокие дозы не дают дополнительного терапевтического эффекта. Клинические исследования показали полное растворение камней <5 мм в диаметре при лечении УДХК на протяжении 6 мес. После

успешного и полного растворения конкрементов терапия УДХК должна продолжаться еще в течение 3 мес для того, чтобы достигнуть растворения микроскопических кристаллов, которые не могут быть обнаружены с помощью ультразвукового исследования. Отсутствие положительной динамики ЖКБ на протяжении 6-12 мес лечения УДХК является плохим прогностическим признаком для дальнейшего растворения конкрементов. Вероятность лизиса нескольких камней или единичного крупного конкремента диаметром >2 см крайне мала, и пероральная литолитическая терапия УДХК у данной категории больных считается нецелесообразной.

Билиарный сладж, который является ранней стадией ЖКБ, также считается еще одной терапевтической мишенью для использования пероральной литотрипсии с помощью УДХК. Образование сладжа желчи в билиарной системе может наблюдаться при быстрой потере веса, беременности, парентеральном питании. Положительный эффект от применения УДХК был продемонстрирован в клиническом исследовании при лечении пациентов с острым идиопатическим панкреатитом, связанным с микрокалькулезом в желчном пузыре, желчных протоках или билиарном сладже. В этом исследовании использование УДХК в течение 3-6 мес предотвращало рецидивы желчной колики и увеличение эпизодов обострения панкреатита на протяжении последующих 44 мес.

#### Риск рецидивирования и дополнительные эффекты УДХК

Пероральная литолитическая терапия препаратами УДХК связана с высокой частотой рецидивов после окончания лечения. По данным различных авторов рецидив заболевания составляет 30-50% в течение 5 лет и достигает 70% через 12 лет после успешного лечения, особенно у больных с множественными конкрементами в желчном пузыре.

По этой причине терапевтический эффект УДХК у пациентов с симптоматическими конкрементами желчного пузыря был предметом дискуссий на протяжении нескольких десятилетий. В последние годы лечебная эффективность УДХК для больных ЖКБ была последовательно пересмотрена. В некоторых исследованиях было продемонстрировано не только влияние на растворение конкрементов, но и противовоспалительное действие УДХК. При длительном применении УДХК у больных с симптомным течением ЖКБ наблюдалось значительное снижение частоты обострений и осложнений заболевания. Лечение УДХК больных с симптоматическими желчными камнями снизило частоту желчных колик и острого холецистита по сравнению с группой плацебо. Примечательно то, что противовоспалительный терапевтический эффект УДХК не зависел от количества и характеристик камней в желчном пузыре. Также не было отмечено связи противовоспалительного действия УДХК с эффективностью растворения конкрементов. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в течение трех месяцев у пациентов с рецидивирующими желчными симптомами, показало, что УДХК не оказывает какое-либо благоприятное воздействие на желчные боли или осложнения. Следует отметить, что существуют значительные различия в частоте рецидивов желчных болей и потребности в холецистэктомии между различными исследованиями по применению УДХК у больных ЖКБ. По данным различных авторов они составляют от 10 до 75%. Эти различия показывают, что УДХК не может быть эффективным средством лечения у пациентов

с более тяжелым течением ЖКБ и хроническим воспалительным процессом в желчном пузыре. Проведенные исследования показывают, что лечение УДХК восстанавливает функции мышц желчного пузыря, улучшает сократительную функцию желчного пузыря, а также снижает биохимические маркеры окислительного стресса и воспаления. Все эти изменения частично могут объяснить положительные эффекты УДХК у пациентов с симптомным течением ЖКБ независимо от растворения камней в желчном пузыре.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что литогенные желчные кислоты, содержащие избыток холестерина, создают дисбаланс между гидрофобными желчными кислотами и защитными механизмами желчного пузыря. Гидрофобные желчные кислоты стимулируют образование активных форм кислорода, которые инициируют воспалительные процессы и приводят к развитию холецистита. Таким образом, УДХК, снижая избыток холестерина в желчи, «нейтрализует» гидрофобные желчные кислоты, а также восстанавливает баланс между агрессивными желчными факторами и защитными механизмами желчного пузыря.

Гидрофобные желчные кислоты, такие как хенодесоксихолевая и дезоксихолевая, оказывают токсическое действие на печень и желчный пузырь главным образом за счет генерации активных форм кислорода. В частности, гидрофобные желчные кислоты могут влиять не только на гепатоциты, но и на резидентные макрофаги (например, клетки Купфера), которые генерируют активные формы кислорода и повышают уровень окислительного стресса. Терапевтические концентрации УДХК увеличивают пул гидрофильных желчных кислот, снижая провоспалительные и проокислительные эффекты цитокинов и активных форм кислорода. Применение УДХК с целью предотвращения повреждения гидрофобными желчными кислотами клеток печени и желчного пузыря оказывает благоприятное воздействие и уменьшает окислительные процессы, вызванные стимуляцией макрофагов. Данные, полученные в ходе этого исследования, показывают, что после холецистэктомии у пациентов с холестериновыми желчными камнями возрастает количество макрофагов в мышечном слое желчных протоков по сравнению с пациентами с нормальным желчным пузырем. Это работа также свидетельствует о противовоспалительном действии УДХК.

В заключение следует отметить, что пероральная литолитическая терапия — это основной неинвазивный метод консервативной терапии ЖКБ, который нашел широкое применение во всем мире. Залогом хорошей эффективности пероральной литолитической терапии является соблюдение строгих условий при отборе кандидатов на лечение. Преимущества пероральной литолитической терапии с использованием УДХК включают отсутствие значимых побочных эффектов, а кроме того, возможность амбулаторного лечения. Недостатком метода является наличие достаточно ограниченного числа пациентов, на которых УДХК с большой долей вероятности может оказать радикальное воздействие. Однако дополнительные плейотропные эффекты от применения УДХК при лечении пациентов с ЖКБ являются основанием для широкого использования препарата в лечении различных категорий больных с ЖКБ.

Список литературы находится в редакции.

# Де-Нол®

висмута коллоидный субцитрат



## НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент схем эрадикации *H. pylori* первой и второй линии<sup>1,2</sup>
- Качественное заживление пептических и НПВП – индуцированных язв и эрозий<sup>3,4</sup>
- Лечение СРК с преобладанием диареи<sup>5</sup>

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

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

(3) Аруин Л.И. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006;5:40-49.

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

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

### Коротка інформація про лікарський засіб ДЕ-НОЛ®

**Діюча речовина:** висмуту субцитрат колоїдний; 1 таблетка містить: висмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг ВІ2О3, який міститься у розчині сухого висмуту субцитрату; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника.** Астеллас Фарма Юроп Б.В./Astellas Pharma Europe B.V. Хогемат 2, 7942 Дж Мерпел, Нідерланди/Hogemaat 2, 7942 JG Merpel, the Netherlands. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Висмуту 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 висмуту 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 спричинені *Helicobacter pylori*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослим і дітям віком від 14 років** призначати по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетці 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; добова 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 висмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: При квадритерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, ланзапрололом, рабепразолом, пантопрололом 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 вечери, 4-й раз – перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® – до 6 тижнів (максимум – 8 тижнів). **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. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4355/01/01 від 28.10.2013) і міститься на <http://www.drflz.kiev.ua/>.

P251-UA-DEN-1-12

UA/4355/01/01 ОТ 28.10.2013

А.С. Свинцицкий, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;  
 Г.А. Соловьева, д.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Универсальная клиника «Обериг»;  
 Е.Г. Курик, д.м.н., Универсальная клиника «Обериг», ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД;  
 И.В. Корендович, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии

### Вступление

На сегодняшний день *Helicobacter pylori* (*Hp*) относится к наиболее распространенным инфекциям человека и встречается у 80-90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% граждан Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [1, 5, 10]. Открытие австралийских исследователей Робина Уоррена и Барри Маршала заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить целую группу *Hp*-ассоциированных заболеваний. Так, по современным представлениям инфекция *Hp* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*) и некардиального рака желудка (РЖ) [1, 2, 4, 10]. Аспекты диагностики и лечения вышеназванной группы заболеваний постоянно совершенствуются с позиций доказательной медицины, что отражено в серии согласительных совещаний.

Первая согласительная конференция прошла в 1996 году в г. Маастрихт (Нидерланды). С тех пор по традиции все совещания, независимо от места проведения, стали носить название «Маастрихтские консенсусы». В дальнейшем были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и, наконец, последний пересмотр — Маастрихт IV (2010) [6, 7, 8, 10]. Консенсус Маастрихт IV прошел в 2010 г. в г. Флоренции (Италия), где состоялась очередная встреча 44 экспертов в области диагностики и лечения инфекции *Hp* из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки. Основные положения данного согласительного совещания были опубликованы в мае 2012 г. в авторитетном журнале GUT (Великобритания) [8, 10]. В рамках консенсуса экспертные группы рассматривали три наиболее актуальных блока задач, ассоциированных с инфекцией *Hp*:

- показания для диагностики и лечения инфекции *Hp*;
- диагностика и лечение *Hp*-ассоциированных заболеваний;
- профилактика РЖ.

В блоке показаний для диагностики и лечения инфекции *Hp* в консенсусе рассматривались такие патологические состояния, как функциональная диспепсия (ФД), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), НПВП-гастропатия и ряд экстрагастроинтестинальных заболеваний (железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина B<sub>12</sub>).

В разделе диагностики Маастрихтский консенсус IV внес положение о том, что диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов

с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой при использовании дыхательного теста с <sup>13</sup>C-мочевинной. Маастрихт IV расширил показания для изучения чувствительности штаммов *Hp* к антибактериальным препаратам, а именно:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину;
- перед назначением терапии 2-й линии во всех регионах, при выполнении эндоскопического исследования;
- в случаях неэффективности 2-й линии терапии.

При этом было отмечено, что если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, для определения резистентности к кларитромицину или антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

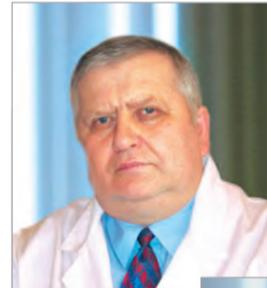
Сегодня не вызывает сомнения ассоциация между *HP* и РЖ [2, 4, 5]. Еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC), которое входит в структуру Всемирной организации здравоохранения (WHO), признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка из-за ее эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка. По мнению Л.И. Аруина (2004), в результате длительного хронического воспаления, которое характерно исключительно для *Hp*-ассоциированного гастрита, нарушается система клеточного обновления в желудке (прогрессируют изменения процессов апоптоза и пролиферации с преобладанием последней) [1, 5]. Вследствие этого в слизистой оболочке желудка (СОЖ) появляются мишени для действия мутагенных и канцерогенных (внешнесредовых) факторов; эпителий желудка в результате атрофии замещается метапластическим, диспластическим и, наконец, неопластическим. В настоящее время считается общепризнанной гипотеза, предложенная Р. Соггеа около 15 лет назад, что каскад последовательности событий приводит в конечном итоге к развитию аденокарциномы желудка [20]. Согласно этому утверждению в течение 30 лет у 50% инфицированных *Hp* разовьется атрофия СОЖ, у 40% — кишечная метаплазия, у 8% — дисплазия и у 1-2% — аденокарцинома желудка [5, 15].

Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что у больных, инфицированных *Hp*, риск развития РЖ повышается в 3-6 раз [15] (пропорционально тяжести атрофического гастрита). В IV Маастрихтском консенсусе указано, что между РЖ и распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией имеется положительная ассоциация [22]. Одним из актуальнейших вопросов в рамках канцеропревенции является возможность предотвращать и тормозить

развитие пренеопластических изменений СОЖ (атрофии и кишечной метаплазии) путем эрадикации *Hp*, которая предупреждает развитие пренеопластических изменений и является эффективным элементом канцеропревенции лишь в том случае, если она назначается до их развития. В одном из положений IV Маастрихтского консенсуса сказано, что атрофия может подвергаться регрессии, но только в теле желудка, в антральном отделе регрессия не наблюдается; кишечная метаплазия является необратимой.

Вопрос выбора схемы антихеликобактерной терапии всегда был особенно актуальным. В соответствии с IV Маастрихтским консенсусом акцент при выборе схемы должен основываться на данных о резистентности штаммов *Hp* к кларитромицину в регионе, так как ее рост связывают со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии [8, 10]. Тенденция к повышению резистентности *Hp* к кларитромицину прослеживается в странах Европы. В 2012 г. на симпозиуме, посвященном 30-летию открытия *Hp*, профессор Francis Megraud докладывал о результатах исследования чувствительности *Hp*, которое проводилось в 2008-2009 гг. в большинстве стран Европы. Общий уровень резистентности *Hp* к кларитромицину составил 17% [10, 15, 18]. Если рассмотреть подробнее данные по странам, то можно видеть разницу между минимальным уровнем (примерно 5%) в Нидерландах и максимальным (36%) в Австрии. Таким образом, в большинстве стран Северной Европы резистентность достаточно низкая, тогда как в странах Южной, Восточной и Центральной Европы она выше и составляет в среднем 15%.

Поэтому в регионах с низкой резистентностью *Hp* к кларитромицину в соответствии с IV Маастрихтским консенсусом в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуются либо стандартная тройная терапия, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах же с высокой резистентностью (15-20%) *Hp* к кларитромицину в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Однако стоит отметить, что в ряде стран, например во Франции, препараты висмута недоступны, поэтому в качестве альтернативы первой линии терапии стоит рассматривать последовательную эрадикационную терапию (первые 5 дней ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) или безвисмутую квадротерапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве терапии второй линии может использоваться квадротерапия



А.С. Свинцицкий



Г.А. Соловьева

на основе препаратов висмута (если она не применялась как терапия первой линии) или как альтернатива тройной терапии с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов *Hp* к кларитромицину, то согласно IV Маастрихтскому консенсусу терапией второй линии, при неэффективности квадротерапии первой линии, также является тройная терапия с левофлоксацином. Однако экспертный совет рекомендует учитывать растущий уровень резистентности *Hp* к левофлоксацину, который в ближайшем будущем может поставить под угрозу эффективность данной схемы [8, 10, 22].

Таким образом, четырехкомпонентную эрадикационную терапию с препаратом висмута можно использовать в качестве терапии первой линии в странах как с высокой, так и с низкой резистентностью к кларитромицину. При этом квадротерапия с препаратом висмута в странах с низкой резистентностью к кларитромицину является терапией выбора первой линии. Еще в 2007 г. до IV Маастрихтского консенсуса Американский колледж гастроэнтерологов издал рекомендации по лечению инфекции *Hp*, в которых были следующие положения:

- резистентность к метронидазолу является относительной и преодолевается увеличением дозы и использованием препаратов висмута;
- у всех пациентов следует выяснять факты применения макролидов в анамнезе;
- при предшествующем приеме макролидов предпочтение отдавать схемам с висмутом;
- частота нежелательных реакций при квадротерапии не превышает таковую при тройной терапии [19].

Последнее положение очень важно, так как свидетельствует об отсутствии более выраженных побочных эффектов при использовании квадротерапии с препаратом висмута по сравнению с таковыми при тройной терапии

Кроме того, применение квадротерапии не только оказывает эрадикационный эффект, но и положительно влияет на течение постэрадикационного периода хронического гастрита, а также, что очень важно, является эффективной схемой канцеропревенции благодаря входящему в ее состав Де-Нолу.

Продолжение на стр. 36.

А.С. Свиницкий, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;  
 Г.А. Соловьева, д.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Универсальная клиника «Обериг»;  
 Е.Г. Курик, д.м.н., Универсальная клиника «Обериг», ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД;  
 И.В. Корендович, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии

Продолжение. Начало на стр. 35.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования стало сравнение эффективности основных стандартных схем терапии (тройной и квадротерапии), применяемых в нашей стране:

1. ИПП (париет 20 мг дважды в день, или контролок 40 мг дважды в день, или нексиум 20 мг дважды в день) 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

2. ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки + Де-Нол 120 мг 4 раза в сутки.

### Материалы и методы

В исследование вошли 159 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 87 пациентов, принимавших тройную терапию (I схема), вторую – 72 больных, у которых применялась висмутовая квадротерапия (II схема). Обе группы были статистически однородны – по полу пациентов, возрасту, спектру диагностированных заболеваний. Основным показанием для проведения эрадикационной терапии был хронический *Нр*-ассоциированный гастрит, который диагностировался у всех больных. Так как анализировались пациенты, которым проводилось гистологическое исследование, критерием оценки терапии были:

- процент эрадикации *Нр*;
- исчезновение (уменьшение) воспаления, активности.

Кроме того, оценивалась динамика атрофии, кишечной метаплазии после проведенной эрадикационной терапии.

Комплексная видеозофагогастроуденоскопия производилась при

помощи видеокомплекса Olympus EVIS EXERA II двумя видеоэзофагогастроуденоскопами:

1) Olympus Q-180 с высокой разрешающей способностью и узкополосной визуализацией;

2) Olympus Q-160Z с высокой разрешающей способностью, функцией высокого увеличения (до  $\times 115$ ), узкополосной визуализацией.

Оценивали ямочный рисунок СОЖ и рисунок капиллярной сети с использованием узкополосного спектра (NBI) и высокого увеличения ( $\times 115$ ). Выделяли круглые, овальные, удлиненные, ворсинчатые, сетчатые и нечеткие ямки. Для улучшения качества изображения применяли хромоскопию с красителями:

- 1) 1,5% раствор уксусной кислоты;
- 2) 0,2% водный раствор индигокармина;
- 3) 1% водный раствор метиленового синего.

Выполняли политопную биопсию со всех выявленных патологических участков (биопсийные щипцы типа «крокодил + крысиный зуб», FB-55K-1; Olympus Optical Co L TD, г. Токио, Япония). Минимально брали биоптаты из пяти зон. При этом обязательно производилась биопсия в антральном отделе желудка по малой и большой кривизне, в углу желудка, теле желудка по малой и большой кривизне.

Имея возможность использовать эндоскопию с функциями высокой разрешающей способности, высоким увеличением (до  $\times 115$ ), узкополосной визуализацией, хромоскопию, эндоскопически оценивали наличие участков атрофии, метаплазии, дисплазии и дополнительно брали из них биоптаты.

Биоптат слизистой оболочки с большой кривизны антрального отдела желудка предварительно размещали на индикаторном диске тест-системы для выполнения быстрого уреазного теста. Выполняли фото- и видеофиксацию хода исследования на жесткий диск персонального компьютера.

Кусочки слизистой оболочки с каждой зоны, промаркированные отдельно, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал проводили в гистопроцессоре карусельного типа STP-120. Для заливки парафиновых блоков использовали станцию EC-350, для нарезания парафиновых блоков – ротационный микротом серии HM-340E, для покраски гистологических препаратов – автомат Robot-Stainer HMS-740 (все аппараты фирмы Carl Zeiss Microimaging GmbH, г. Гамбург, Германия). Препараты окрашивали гематоксилином-эозином, алциановым синим. Использовали микроскоп Axioskop 40 с фотокамерой Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss, г. Гамбург, Германия).

Для оценки атрофии СОЖ использовали визуально-аналоговую шкалу OLGА (2008) [1]. Согласно рекомендациям российских морфологов, предложенным на III съезде патологоанатомов (г. Самара, РФ, 2009) [1, 11], мы объединяли принцип визуально-аналоговой шкалы модифицированной Сиднейской системы и табличной оценки степени и стадии хронического гастрита. Кроме того, определяли активность воспаления. Хотя новая классификация OLGА [1] предусматривает оценку суммарной инфильтрации СОЖ нейтрофилами и лимфоцитами, определение степени инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами чрезвычайно важно потому, что большое количество нейтрофильных лейкоцитов, которые инфильтрируют собственную пластинку

СОЖ, являются предвестниками эрозивно-язвенных дефектов.

Устанавливали также степень воспаления, активности, атрофии, метаплазии антрального гастрита и гастрита тела желудка, степень обсеменения *Нр* согласно Сиднейской системе с учетом дополнений, сформулированных в Хьюстонской классификации [24], отличали I, II, III степень воспаления, активности, атрофии, обсеменения *Нр*.

Таким образом, критериями оценки лечения были:

- эрадикация *Нр*;
- исчезновение (уменьшение) воспаления (степени), активности гастрита тела, антрального гастрита.

Так как основная масса пациентов демонстрировала наличие атрофического гастрита, контроль лечения проводился гистологически, что дало возможность, наряду с биохимическим уреазным тестом, оценить не только эрадикацию *Нр*, но и динамику воспаления, активности, атрофии. Контроль эндоскопических, гистологических исследований проводился согласно разработанному в клинике «Обериг» протоколу скрининга больных с атрофическим гастритом, который согласуется с MAPS. Пациенты приглашались на контрольные исследования через 3 года и через 1 год в зависимости от степени и распространенности атрофии и кишечной метаплазии.

### Результаты

Распределение пациентов в двух исследуемых группах согласно гистологическим данным отображено в таблицах 1 и 2.

По наличию воспаления и активности в антральном отделе желудка и их распределению по степеням между группами пациентов не было выявлено достоверных различий. Так как критерием включения в исследование было наличие *Нр*-ассоциированного гастрита, воспаление в антральном отделе желудка регистрировалось у всех пациентов. Обращает на себя внимание то, что большинство пациентов было с атрофическим гастритом.

Таблица 1. Морфологическая характеристика антрального гастрита в исследуемых группах, n (%)

Показатель	I группа (n=87)	II группа (n=72)	p, $\chi^2$
<b>Степень воспаления</b>			
Нет	0	0	p=0,665 $\chi^2=0,19$
I	49 (56,3)	43 (59,7)	
II	38 (43,7)	29 (40,3)	
III	0	0	
<b>Степень активности</b>			
Нет	17 (19,5)	13 (18,1)	p=0,867 $\chi^2=0,28$
I	49 (56,3)	39 (54,2)	
II	21 (24,2)	20 (27,7)	
III	0	0	
<b>Атрофия</b>			
Нет	17 (19,5)	13 (18,1)	p=0,72 $\chi^2=1,3$
I	63 (72,4)	53 (73,6)	
II	7 (8,1)	5 (6,9)	
III	0	1 (1,4)	
<b>Метаплазия</b>			
Нет	49 (56,3)	38 (52,7)	p=0,67 $\chi^2=1,55$
Полная (тонкокишечная)	27 (31,1)	21 (29,2)	
Неполная (толстокишечная)	11 (12,6)	13 (18,1)	
Дисплазия низкой степени	3 (3,4)	1 (1,4)	p=0,41 $\chi^2=0,68$

Таблица 2. Морфологическая характеристика гастрита тела желудка в исследуемых группах (n, %)

Показатель	I группа (n=87)	II группа (n=72)	p, $\chi^2$
<b>Степень воспаления</b>			
Нет	54 (62,1)	46 (63,8)	p=0,81 $\chi^2=0,06$
I	33 (37,9)	26 (36,2)	
II	0	0	
III	0	0	
<b>Степень активности</b>			
Нет	69 (79,3)	61 (84,7)	p=0,38 $\chi^2=0,77$
I	18 (20,7)	11 (15,3)	
II	0	0	
III	0	0	
<b>Атрофия</b>			
Нет	75 (86,2)	64 (8,9)	p=0,61 $\chi^2=0,26$
I	12 (13,8)	8 (11,1)	
II	0	0	
III	0	0	
<b>Метаплазия</b>			
Нет	82 (94,3)	69 (95,8)	p=0,68 $\chi^2=0,21$
Полная (тонкокишечная)	82 (94,3)	69 (95,8)	
Неполная (толстокишечная)	5 (5,7)	3 (4,2)	
Дисплазия низкой степени	0	0	–

У больных с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела риск РЖ в 18 раз выше [12], особенно высокий риск возникновения РЖ отмечается при развитии атрофии как в антральном, так и в фундальном отделах желудка (панатрофии, мультифокальном атрофическом гастрите), в этом случае он может увеличиваться в 90 раз [12, 13]. Наличие кишечной метаплазии увеличивает вероятность рака желудка в 10 раз [9].

Пациенты двух исследуемых групп не отличались по наличию и распределению по степеням воспаления, активности, атрофии. Также не было выявлено достоверных различий в наличии кишечной метаплазии и ее типов в теле желудка.

Оценка эрадикации *Нр* проводилась быстрым уреазным тестом и гистологическим методом. Частота эрадикации *Нр* при лечении двумя исследуемыми схемами отображена в таблице 3.

Анализируя данные таблицы, можно сделать два важных вывода. Во-первых, наблюдается несоответствие между результатами быстрого уреазного теста и данными гистологического исследования. Так, по данным уреазного теста эрадикация в I группе составила 48,3%, во II – 81,9%; по данным гистологического исследования 55,2 и 88,9% соответственно. Второй важный вывод касается эффективности схем эрадикации.

По нашим данным, квадротерапия с препаратом висмута значительно превосходит стандартную тройную терапию как по данным быстрого уреазного теста, так и по гистологическим данным. Гистологическое исследование дает возможность определить не только наличие *Нр*, но и динамику воспалительного процесса в СОЖ, что наряду с эрадикацией инфекта может свидетельствовать об эффективности эрадикации. Так, при уничтожении (эрадикации) *Нр* в СОЖ прежде всего отмечается восстановление ультраструктуры клеток, и спустя 4–6 нед исчезает инфильтрация эпителия, а затем и собственной пластинки СОЖ полиморфно-ядерными лейкоцитами. Таким образом, гастрит становится неактивным. Инфильтрация же лимфоцитами и плазматическими клетками собственной пластинки СО снижается примерно на 40% спустя 1 мес после эрадикации *Нр*, а затем продолжает

медленно уменьшаться и нередко не достигает нормальных значений даже через 12 мес после эрадикации [3]. Исчезновение активности, воспаления СОЖ, определяемое гистологически, является дополнительным подтверждением эрадикации *Нр*. Именно поэтому гистологический метод диагностики эрадикации *Нр* имеет неоспоримые преимущества перед другими методами. Динамика воспаления, активности, атрофии в двух исследуемых группах отображена в таблице 4.

Видно, что уменьшение воспаления, активности соответствует проценту эрадикации *Нр*.

Так, при применении I схемы терапии эрадикация *Нр* составила 55,2%, исчезновение или уменьшение воспаления 58,6% в антруме, 51,5% в теле желудка; исчезновение активности – 48,6% в антруме, 44,4% в теле желудка. При применении II схемы эрадикация *Нр* составила 88,9%, исчезновение или уменьшение воспаления – 91,7% в антруме, 92,3% в теле желудка; исчезновение активности 88,1% в антруме, 90,9% в теле желудка. Так как пациенты наблюдались через 1 год и через 3 года после эрадикации *Нр*, регресса атрофии нами не наблюдалось. Уменьшение степени атрофии наблюдалось у 1 (8,3%) пациента I группы и у 2 (25,0%) больных II группы ( $p > 0,05$ ). Достоверной разницы между группами пациентов по снижению степени атрофии не наблюдалось, хотя имелась тенденция большего уменьшения атрофии у пациентов, принимавших схему терапии с Де-Нолом.

#### Обсуждение

С момента открытия *Нр* в 1982 г. прошло три десятилетия, однако за это время были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Уже в начале разработки концепции эрадикации *Нр* было понятно, что с помощью относительно простого и непродолжительного курса антимикробной терапии возможно предупредить развитие ряда серьезных заболеваний ЖКТ. Однако начало XXI века ознаменовалось возникновением проблемы развития устойчивости *Нр* к антибактериальным препаратам. К концу 1990-

годов четко обозначилась проблема, в корне изменившая подходы к выбору схем эрадикации – развитие резистентности к одному из основных препаратов – кларитромицину, который входит в схемы эрадикации. В Украине ранее не проводилось сравнение эффективности двух стандартных схем терапии. В литературе мы нашли данные об исследовании эффективности фиксированных комбинаций эрадикационных препаратов (пилобакт нео, бетаклатинол, орнистат) с 91,7; 73,3 и 61,7% эрадикации соответственно [16]. Мы провели сравнительное исследование эффективности двух стандартных режимов терапии: тройной и квадротерапии с препаратом висмута. Выявилось, что квадротерапия с препаратом висмута значительно превосходит тройную как по проценту эрадикации *Нр*, так и по динамике воспалительных изменений в СОЖ. Эрадикация *Нр* была достигнута у 48,3% пациентов (уреазный тест), у 55,2% (гистология) I группы и у 81,9% (уреазный тест) и у 88,9% (гистология) пациентов II группы ( $p_{1-11} = 0,0001$ ). Преимущества квадротерапии с препаратом висмута по сравнению с тройной схемой по проценту эрадикации *Нр* являются высокодостоверными. Наблюдается значительное несоответствие между результатами быстрого уреазного теста и гистологического метода исследования. Принимая во внимание, что гистологический метод исследования дает возможность, помимо наличия или отсутствия *Нр*, проследить динамику воспалительного процесса в СОЖ, что также свидетельствует об эрадикации *Нр*, за истинный процент эрадикации мы брали данные гистологического исследования, считая, что быстрый уреазный тест часто дает ложноположительные результаты.

Нами была прослежена динамика воспалительного процесса в СОЖ при лечении тройной и квадротерапией. Выявлено, что воспаление в СО как антрального отдела, так и тела желудка исчезает или уменьшается соответственно проценту эрадикации *Нр*. Положительная динамика воспалительных изменений значительно превалирует у пациентов, принимавших квадротерапию с Де-Нолом. При уничтожении *Нр* (эрадикации) в СОЖ сначала исчезает инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, затем лимфоцитами и плазматическими клетками. О полной регрессии хеликобактерного гастрита как такового можно говорить спустя 2 года после успешного лечения. Подробное исследование обратного развития хеликобактерного гастрита после эрадикации *Нр* было проведено в 1989 г. E. Rauw s и G. Tytgat (монография *Campylobacter pylori*) [23]. Указанная работа была уникальной в том смысле, что лечение всех больных осуществлялось при помощи комбинаций на основе коллоидного субцитрата висмута (Де-Нола). В настоящее время получили распространение представления о том, что неважно, какая терапия применяется в качестве антихеликобактерной, лишь бы она приводила к эрадикации. Однако с точки зрения морфологии, это имеет значение, так как сами препараты, помимо их антихеликобактерного действия, могут влиять на состояние СОЖ.

Еще до открытия *Нр* отмечалось, что Де-Нол обеспечивает более качественное заживление как язвенных дефектов, так и эрозий при хроническом гастрите по сравнению с антисекреторными средствами.

Общеизвестно, что висмут трикалия дицитрат обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов. Реализация антибактериального эффекта препаратов висмута в отличие от антибиотиков реализуется за счет местного антибактериального действия. При контакте препаратов висмута с *Нр* происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной клетки, нарушается бактериальная адгезия, синтез бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс. Исследования последних лет показали, что одним из механизмов повреждения *Нр* является модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке [14]. Можно предположить, что именно за счет различий в реализации антибактериального действия по сравнению с антибиотиками, а также воздействия на несколько мишеней резистентность *Нр* к препаратам висмута не развивается. Помимо антибактериального эффекта препарата на сегодняшний день описаны и многие другие:

- образование слизистого геля в краях и на дне язвы;
- стимуляция синтеза простагландинов группы E;
- повышение выделения HCO<sub>3</sub>-мукоцитом в желудочную слизь;
- депонирование эпидермального фактора роста в зоне язвы;
- связывание с пепсином.

В конце прошлого века появились новые молекулярные мишени для Де-Нола. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, с которой ассоциирована активность гастрита, – небезопасный процесс. Свободные радикалы, возникающие при кислородном взрыве при фагоцитозе нейтрофильными лейкоцитами, вызывают серьезные повреждения генетического аппарата клетки. А если это стволовая клетка, то накопление мутаций может привести к канцерогенезу. Нитевые разрывы ДНК – это крайнее проявление таких повреждающих воздействий свободными радикалами и синглетным кислородом. Де-Нол блокирует свободные радикалы и таким образом защищает шеечные стволовые клетки от канцерогенеза [7]. Кроме того, ионы висмута могут конкурентно связываться с серпантинными рецепторами, вытесняя ионы Ca. Затем сигнал через G-белки передается в систему MAP-киназ и клетка входит в гиперпролиферативный стимул. Сегодня понятен механизм пролиферации, возникающий в результате действия Де-Нола.

#### Выводы

Таким образом, Де-Нол является не только эффективным препаратом в схемах эрадикационной терапии, но и важным компонентом канцеропревенции.

Настоящее исследование демонстрирует более высокую эффективность квадротерапии с препаратом висмута по сравнению со стандартной тройной терапией как в достижении эрадикации *Нр*, так и в динамике воспалительного процесса в СОЖ. Для выяснения причин более высокой эффективности квадротерапии с висмутом необходимы исследования резистентности *Нр* к применяемым в схемах эрадикационной терапии антибактериальным препаратам в Украине.

## Публикации 2014 года, которые могут изменить клиническую гастроэнтерологию

По традиции, подводя итоги прошедшего года, предлагаем вниманию читателей краткий обзор зарубежных публикаций, которые, по мнению редакторов ведущих профильных изданий США, могут изменить существующие подходы к ведению гастроэнтерологических пациентов, терапии вирусного гепатита С, улучшить скрининг колоректального рака, а также определить направления исследований в ближайшем будущем.

### У пациентов с неопределенным риском холедохолитиаза не стоит откладывать проведение холецистэктомии

Существующие консенсусы рекомендуют выполнять эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) или эндоскопическую ультрасонографию (эндоскопическое ультразвуковое исследование — ЭУЗИ) перед удалением желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и четкими признаками холедохолитиаза, например, при наличии холангита, желтухи и визуализируемых при компьютерной томографии (КТ) конкрементов в общем желчном протоке. У пациентов с низкой вероятностью холедохолитиаза, например, при ЖКБ с неосложненным билиарным панкреатитом, рекомендуется сначала выполнять холецистэктомию, хотя у данной категории больных перед операцией все еще неоправданно часто применяется ЭРХПГ. В отношении пациентов с неопределенным или средним риском обструкции холедоха, например, при повышении уровня печеночных трансаминаз, но отсутствии холангита и при уровне билирубина <4 мг/дл, большинство консенсусов не дает особых рекомендаций по тактике ведения. Многие желчные камни спонтанно мигрируют в двенадцатиперстную кишку, при этом исчезает необходимость в дополнительных предоперационных исследованиях общего желчного протока.

В проспективном интервенционном рандомизированном исследовании на базе госпиталя Женевского университета (Швейцария) сравнивались две тактики ведения таких пациентов:

1) холецистэктомия и интраоперационная холангиография с переходом к ЭРХПГ, при визуализации камней в общем желчном протоке (основная группа);

2) предоперационное ЭУЗИ, затем ЭРХПГ (при визуализации камней в общем желчном протоке), затем холецистэктомия (контрольная группа).

Включали пациентов с умеренным риском обструкции холедоха, который определяли по следующим признакам: абдоминальная боль или острый холецистит, активность сывороточных трансаминаз  $\geq 2$  верхних границ нормы и конкременты желчного пузыря, видимые при обычном ультразвуковом исследовании. Исключали больных с холангитом, панкреатитом, уровнем билирубина >4 мг/дл или видимыми камнями в просвете холедоха. Эффективность лечения оценивали по длительности пребывания в стационаре, потребности в дополнительных вмешательствах, удовлетворенности пациентов качеством жизни. Наблюдение за больными продолжалось в общей сложности в течение 6 мес после операции.

В исследование включили 100 пациентов — по 50 в каждую группу. Исходы оказались лучше в экспериментальной группе, где без задержки выполнялась холецистэктомия.

Длительность лечения в стационаре у первично прооперированных больных составила в среднем 5 против 8 дней в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В основной группе потребовалось проведение намного меньшего количества дополнительных диагностических и лечебных процедур (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ЭУЗИ, ЭРХПГ): 25 против 71 в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В каждой из групп у 20% пациентов обнаруживали холедохолитиаз. Все выполненные процедуры ЭРХПГ успешно завершались освобождением холедоха от конкрементов. Частота осложнений была сопоставимой. Также не различались между группами показатели качества жизни больных при повторных опросах с использованием опросника EQ-5D-5L через 1 и 6 мес после выписки. За время наблюдения не зафиксировано ни одного случая смерти пациентов.

Результаты этого исследования свидетельствуют о целесообразности выполнения холецистэктомии с интраоперационной холангиографией, а при обнаружении

камней в холедохе — перехода к ЭРХПГ для извлечения конкрементов. Эта тактика оправдана у тех больных, которых принято относить к категории неопределенного риска холедохолитиаза. Таким образом, ЭРХПГ становится резервным методом, к которому можно прибегнуть лишь при реальной необходимости.

[Iranmanesh P. et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: A randomized clinical trial. JAMA 2014 Jul; 312: 137.](#)

### Новые схемы терапии хронического вирусного гепатита С 1 генотипа позволяют обойтись без интерферона

Пожалуй, наиболее впечатляющей новостью 2014 г. в области гепатологии стали успехи в лечении хронического вирусного гепатита С (ВГС), особенно у пациентов, инфицированных вирусом наиболее устойчивого 1 генотипа, которые плохо отвечают на стандартную комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина. Прогресс связан с разработкой и внедрением ряда новых противовирусных препаратов прямого действия с лучшей переносимостью, которые, возможно, в ближайшем будущем позволят отказаться от традиционных схем с включением интерферонов. Ингибиторы вирусных протеаз симепрепир и софосбувир применяются в схемах терапии ВГС с 2013 года. Поскольку механизмы их действия различаются, возникла идея использовать комбинацию этих препаратов без назначения интерферона для лечения пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа.

В открытом рандомизированном исследовании COSMOS пациенты с HCV 1 генотипа, которые ранее не получали противовирусную терапию или у которых оказалась неэффективной терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, получали софосбувир (400 мг/сут) и симепрепир (150 мг/сут) в комбинации с рибавирином (1000–1200 мг/сут) или без него курсом 12 или 24 нед. Стойкий вирусологический ответ (СВО) на 12-й неделе после завершения курса терапии был достигнут у 154 из 167 пациентов (92%). Успех лечения не зависел от предыдущего опыта противовирусной терапии, наличия цирроза печени, мутационного статуса сагена интерлейкина IL28B, подтипа ВГС (1a или 1b), применения в схеме лечения рибавирина и длительности лечения (12 или 24 нед).

В этом небольшом исследовании, спонсированном компанией-производителем, получены высокие результаты лечения ВГС 1 генотипа с применением еще одной простой, безопасной и короткой (всего 12 нед) схемы терапии. В ближайшее время исследования III фазы определят ее место среди безинтерфероновых схем нового поколения. В 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) зарегистрировало в Соединенных Штатах уже два комбинированных препарата для пероральной терапии ВГС 1 генотипа без интерферона: Harvoni (ледипасвир с софосбувиром) и Viekira Pak (омбитасвир/паритапревир/ритонавир для приема по 2 таблетки 1 раз в сутки + таблетки дасабувира для приема 2 раза в сутки). По данным клинических исследований, Viekira Pak обеспечивает СВО у 91–100% больных, независимо от наличия фиброза и цирроза печени.

К сожалению, высокая стоимость противовирусных препаратов прямого действия ограничивает возможности их применения даже в странах с развитой страховой медициной, что стало темой публикации в газете New York Times. Стоимость 12-недельного курса лечения препаратом Viekira Pak составляет около 83 тыс. долларов, препаратом Harvoni — 94 тыс. долларов.

[Lawitz E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: The COSMOS randomised study. Lancet 2014 Jul 28; \[e-pub ahead of print\].](#)

### Исключение шести продуктов питания позволяет достигать ремиссии эозинофильного эзофагита

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) признан большинством исследователей иммуноопосредованным заболеванием. Несмотря на эффективность топических кортикостероидов в подавлении воспаления, частота рецидивов заболевания остается высокой. В развитии и поддержании эозинофильного воспаления слизистой пищевода важную роль играет пищевая аллергия. Поэтому в качестве долгосрочной стратегии ведения больных на основании положительных аллергологических тестов предлагалось исключать из рациона пациентов определенные продукты. Данная стратегия хорошо себя зарекомендовала у детей, но в недостаточной степени изучена у взрослых. В августе 2014 г. появилась очередная публикация на эту тему. В ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных пациентов с ЭоЭ Университета Северной Каролины (США) оценивали ответ на целевую элиминационную диету (исключались продукты на основе кожных прик-тестов или вызывающие симптомы по мнению пациента) или стандартную диету с исключением шести продуктов (SFED). При диете SFED исключаются молочные продукты, пшеница, соя, орехи, морепродукты и яйца. Через 6 недель при положительной клинической динамике перечисленные продукты снова вводятся в рацион по одному на 6 недель с последующим выполнением эндоскопии и биопсии, чтобы оценить, какой именно компонент вызывает эозинофильное воспаление. По протоколу исследования за 4 недели до начала диеты прекращалось использование кортикостероидов.

В анализ включили данные 31 пациента (средний возраст 36 лет) с диагнозом ЭоЭ, установленным согласно консенсусным рекомендациям, и исходным количеством эозинофилов при исследовании биоптатов 78 в поле зрения. На фоне целевой элиминационной диеты (22 пациента) симптомы уменьшились у 68% больных, а нормализация эндоскопической картины отмечалась у 53%. При использовании диеты SFED (9 пациентов) эти показатели составили 78 и 56% соответственно. Выраженность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода достоверно уменьшилась в обеих группах на фоне соблюдения диеты — в среднем до 43 эозинофилов в поле зрения ( $p = 0,009$  по сравнению с исходным). Хороший гистологический ответ (<15 эозинофилов в поле зрения) зафиксировали у 32 и 56% пациентов, которым была назначена целевая элиминационная диета и SFED соответственно без статистической достоверности. Из 11 пациентов, у которых отмечалось гистологическое улучшение, симптомы возобновились после введения в рацион молочных продуктов или яиц в четырех случаях, пшеницы — в двух случаях, моллюсков, орехов или бобовых — по одному случаю.

Результаты этого небольшого ретроспективного анализа свидетельствуют в пользу обоснованности выбора стратегии долгосрочного исключения продуктов, которые с наибольшей вероятностью вызывают аллергическую реакцию слизистой пищевода, хотя авторы отмечают, что для подтверждения роли диетических ограничений требуется проведение проспективных исследований. Более высокая (в процентном отношении) частота хорошего гистологического ответа в группе диеты SFED по сравнению с таковой на фоне целевой элиминационной диеты может указывать на то, что необязательно направлять всех пациентов с ЭоЭ на прохождение аллергологических тестов.

[Wolf W.A. et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 Aug; 12: 1272.](#)

### Успешно испытано новое устройство, облегчающее обнаружение аденом при колоноскопии

С каждым годом совершенствуются методики скрининга колоректального рака, который занимает одно из первых мест в структуре онкологической патологии. В 2014 г. разработано и испытано устройство Endocuff — аксессуар к колоноскопу, который при ретроградном движении прибора специальными лепестками расправляет

гаустральные складки толстой кишки. Таким образом увеличивается площадь осмотренной слизистой оболочки и повышается уровень детекции предраковых изменений небольших размеров. Относительным недостатком является увеличенный диаметр эндоскопа. Немецкие исследователи проанализировали 50 процедур колоноскопии с использованием насадки Endocuff. Частота проникновения в слепую кишку составила 98%, среднее время достижения этого отдела – 6 мин. Дистальный отдел толстой кишки удалось интубировать в 76% случаев. Частота обнаружения аденом составила 34%. Несмотря на травмирование слизистой оболочки, развития серьезных осложнений не наблюдалось. Это не первое в своем роде устройство для колоноскопа. Ранее были зарегистрированы системы EndoRings и G-Eye, принцип действия которых отличается, но служит той же цели – максимальному расправлению поверхности слизистой оболочки толстой кишки. В настоящее время начались продажи Endocuff, но пока что только в США.

Lenze F. et al. Endocuff-assisted colonoscopy: A new accessory to improve adenoma detection rate? Technical aspects and first clinical experiences. *Endoscopy* 2014 Jul; 46: 610.

### Пятичасовой интервал между приемом второй дозы раствора для подготовки кишечника и колоноскопией является оптимальным

Эффективность скрининга колоректального рака напрямую зависит от качества подготовки кишечника. Доказано, что разделение общего объема раствора для подготовки кишечника на два приема (сплит-режим) – за сутки и за несколько часов до начала колоноскопии, обеспечивает лучший результат, но оказалось, что он зависит от интервала между приемом последней дозы слабительного и процедурой. Итальянские ученые выполнили метаанализ 29 рандомизированных исследований с участием 4040 пациентов, которые принимали весь объем слабительного раствора вечером накануне проведения колоноскопии, и 3679 пациентов, которые принимали раствор в сплит-режиме. Удовлетворительное качество подготовки было достигнуто у 85% пациентов при раздельном приеме препарата и у 63% – при однократном приеме всей дозы. Разница в 22% является существенной и статистически достоверной. Комплаенс в группах сплит-режима также был достоверно выше. Однако приемлемое качество подготовки кишечника наблюдалось только в тех случаях (независимо от препарата и его объема), когда между приемом второй дозы раствора и началом колоноскопии проходило от 3 до 5 ч. Если интервал между приемами раствора превышал 5 ч, исчезала достоверность результатов в пользу сплит-режима. Таким образом, по результатам метаанализа окончательно подтвердились преимущества сплит-режима перед однократным приемом раствора для подготовки кишечника, а также найден оптимальный интервал между приемом второй дозы раствора и колоноскопией. Bucci C. et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: Split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014 Oct; 80: 566.

### Растворы на основе фосфата натрия больше не следует использовать для подготовки кишечника к колоноскопии

Свойство фосфата натрия накапливаться в почечных канальцах обуславливает риск развития почечной недостаточности. Об этом было известно и раньше, но истинная величина риска оставалась не установленной. В популяционном исследовании корейские авторы проанализировали данные 47 782 пациентов старше 50 лет, которые были госпитализированы с острой почечной недостаточностью с 2006 по 2009 г. Из них у 1105 выполнялась колоноскопия, а для подготовки к ней использовался раствор фосфата натрия. Через 1, 2, 4, 8 и 12 нед после перорального приема раствора фосфата натрия относительный риск развития почечной недостаточности составил 3,7; 3,5; 3,0; 2,4 и 2,0 соответственно (все показатели статистически достоверны). Риск развития серьезного заболевания почек после применения фосфата натрия в одинаковой степени возрастал у пациентов разного возраста (моложе и старше 65 лет), а также у пациентов без сопутствующих заболеваний. Результаты этого исследования окончательно подтвердили, что при подготовке пациентов к исследованиям толстой кишки использования препаратов на основе фосфата натрия следует избегать.

Choi N-K. et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: A nationwide case-cross-over study. *Endoscopy* 2014 Jun; 46: 465.

### Риск развития дивертикулита у пациентов с кишечными дивертикулами ниже, чем предполагалось

Ранее риск развития острого воспаления дивертикула оценивался в 10-25%, но эти данные основывались на результатах исследований, которые проводились до широкого внедрения колоноскопического скрининга. Американские исследователи ретроспективно проанализировали заболеваемость дивертикулитом в когорте 2222 пациентов из базы данных Лос-Анджелесского управления по делам ветеранов (97% мужчин). У всех пациентов наличие дивертикулов было подтверждено при проведении колоноскопии. Пациенты с наличием дивертикулита в анамнезе до подтверждения диагноза дивертикулеза исключались из анализа. За средний период наблюдения 6,75 года дивертикулит развился у 95 пациентов (4,3%), что намного меньше, чем считалось ранее (10-25%). Дивертикулит – тяжелое осложнение дивертикулярной болезни, которое обычно требует госпитализации пациента, длительной антибактериальной терапии и может повлечь за собой развитие жизнеугрожающих последствий (перфорации, кровотечения, кишечной непроходимости). Пациенты обычно интересуются степенью риска развития воспаления дивертикула, и данная информация может их успокоить, однако это не означает, что врачу не следует проявлять настороженность в отношении дивертикулита.

Shahedi K. et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Dec; 11: 1609.

### Антитела против инфликсимаба и вероятность ремиссии болезни Крона

В последние годы значительный прогресс в лечении воспалительных заболеваний кишечника связан с применением биологической терапии – препаратов моноклональных антител к провоспалительному фактору некроза опухолей (инфликсимаба, адалимумаба). Если пациент с болезнью Крона не отвечает на терапию инфликсимабом, рекомендуется проверить минимальную концентрацию инфликсимаба в сыворотке крови, а также выработку антител к препарату, которые снижают его эффективность. Однако анти-инфликсимаб антитела трудно определить при достаточно высоком уровне антител к препарату.

В исследовании, спонсированном производителем, оценивалась взаимосвязь между уровнем инфликсимаба, анти-инфликсимаб антител и клинической активностью заболевания у 483 пациентов с болезнью Крона. При этом использовалась методика анализа, определяющая анти-инфликсимаб антитела независимо от уровня антител к препарату. Ремиссию констатировали при уровне С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 5$  мг/л. При анализе 1487 образцов сыворотки крови уровни инфликсимаба  $> 2,79$  мкмоль/л и анти-инфликсимаб антител  $< 3,15$  Ед/мл независимо ассоциировались с ремиссией болезни Крона. Чем выше был уровень инфликсимаба и чем ниже был титр антител к препарату, тем более надежной была ремиссия. Повышенный уровень СРБ указывал на активное течение заболевания в образцах крови с положительным тестом на анти-инфликсимаб антитела даже при терапевтическом уровне антител у препарата. В динамике наблюдения больных низкий уровень инфликсимаба и высокий титр анти-инфликсимаб антител являлись предикторами высокого уровня СРБ в последующих анализах крови.

Результаты исследования могут указывать на то, что анти-инфликсимаб антитела не только ускорят выведение препарата, но и могут непосредственно связываться с терапевтическими антителами к фактору некроза опухоли, блокируя их действие. Пока не ясно, как следует использовать полученные результаты для коррекции дозы инфликсимаба. Стоимость лабораторных наборов для определения титров инфликсимаба и антител к препарату составляет около 2500 долларов США.

Castele N.V. et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2014 Oct 21; [e-pub ahead of print].

### β-Блокаторы при циррозе печени: смещение парадигмы

В настоящее время все больше данных указывают на большое значение величины системного артериального давления (АД) для выживания пациентов

с циррозом печени. Низкое среднее АД (давление всего сердечного цикла, вычисляется по специальным формулам, нормальное значение колеблется в пределах 80-95 мм рт. ст.) – независимый предиктор смерти при данном состоянии. Одногодичная выживаемость у пациентов со средним АД  $> 80$  мм рт. ст. составляет 70% по сравнению с 40% при среднем АД  $\geq 80$  мм рт. ст. Исходя из этого, следует избегать применения препаратов, снижающих среднее АД, таких как β-блокаторы. В то же время β-блокаторы широко применяются именно у пациентов с циррозом и портальной гипертензией для вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

В марте 2014 года в журнале *Hepatology* был опубликован обзор американских авторов, в котором собрана и проанализирована вся доступная информация о пользе и ограничениях применения β-блокаторов при циррозе. Согласно анализу доказательной базы β-блокаторы улучшают исходы у пациентов с циррозом только в узких временных рамках, поэтому большее значение приобретает время их применения. Авторы сформулировали четкие критерии принятия решений о назначении или отмене β-блокаторов.

- Не рекомендуется использовать β-блокаторы слишком рано, когда еще отсутствуют признаки портальной гипертензии и доказательство варикозного расширения вен. Как показали исследования, на этой стадии развития цирроза терапия β-блокаторами не предотвращает формирование варикозных узлов и не повышает выживаемость больных, но вызывает побочные эффекты.

- Польза от назначения β-блокаторов максимально выражена на той стадии цирроза, когда портальная гипертензия становится клинически значимой, формируются средние или большие варикозные узлы и асцит, но системная гемодинамика еще не нарушена.

- На поздней стадии, когда сердечно-сосудистый резерв исчерпывается, развивается системная гипотензия, асцит становится рефрактерным, снижается перфузия органов и тканей (в основном почечная перфузия), назначения β-блокаторов следует избегать, так как дополнительное снижение АД лишь приближает летальный исход. На этой стадии для остановки кровотечений из варикозно расширенных вен рекомендуется прибегать к эндоскопическому лигированию.

Ge P.S. and Runyon B.A. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014 Mar; 60: 643.

### Первая специфическая молекула для лечения неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенная в популяции патология, начальная стадия многих серьезных заболеваний печени, один из ключевых компонентов метаболического синдрома. До настоящего времени не существовало специфической терапии НАЖБП. В декабре 2014 г. были опубликованы результаты небольшого исследования арамхола – новой синтетической липидной молекулы, способной препятствовать отложению липидов в гепатоцитах даже на фоне обогащенной жирами диеты.

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование израильские ученые включили 60 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП, у 6 из них заболевание уже перешло в фазу стеатогепатита. Пациенты получали 100 или 300 мг арамхола в сутки или плацебо в течение 3 мес (по 20 пациентов в каждой группе). За это время содержание жира в печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии в группе плацебо увеличилось (+6,39±36,27%), а в обеих группах арамхола, наоборот, уменьшилось: -2,89±28,22% на фоне приема дозы 100 мг и -12,57±22,14% – при приеме дозы 300 мг. Уменьшение отложения жира в группе пациентов, которые принимали по 300 мг арамхола в сутки, было статистически достоверным относительно группы плацебо (p=0,02). По вторичным конечным точкам – активности печеночных ферментов, динамике уровня ади-понектина, показателям эндотелиальной функции – группы не различались. Побочных эффектов, связанных с приемом экспериментального препарата, не отмечалось.

Safadi R. et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Dec; 12: 2085.

Подготовил Дмитрий Молчанов

M. Halphen, D. Heresbach, H.-J. Gruss, J. Belsey

# Валидація Харфілдської шкали — інструмента оцінки якості очищення кишечника для досліджень і клінічної практики

Проведення приблизно 25% колоноскопій затруднено внаслідок некачественної підготовки кишечника к дослідженню (G.C. Harewood et al., 2003; F. Froehlich et al., 2005; C.J. Bowles, 2004). Недостаточна підготовка збільшує трудомісткість і тривалість процедури, перешкоджає повному огляду, знижує діагностичну чутливість, особливо в отношении невеликих патологічних змін. Для оцінки підготовки кишечника були розроблені декілька шкал, але лише небагато з них пройшли процедуру формальної валидації.

## Вступлення

Перша валидована шкала, отримавши широке розповсюдження, була розроблена С.А. Aronchick і соавт. в 1999 г. Хоча шкала Aronchick стала важливим кроком к стандартизації оцінки ступеня чистоти кишечника, вона має деякі обмеження. Во-первых, ендоскопіст повинен кількісно оцінити частину видимої поверхні слизової оболонки, а це завжди суб'єктивна характеристика, що призводить к розходженню в оцінках між різними користувачами шкали. Во-вторых, висновок про якість підготовки виходить з загальної оцінки всієї товстої кишки, без оцінювання окремих сегментів.

В двох інших валидованих шкалах — Оттавської (A. Rostom et al., 2004) і Бостонської (A.H. Calderwood et al., 2010) — урахувані деякі недоліки шкали Aronchick, однак ні одна з них широко не застосовується. Обидві шкали передбачають сегментну оцінку ступеня чистоти слизових оболонок для виведення загального висновку про якість підготовки. Недоліком обох шкал є ймовірність перекриття низьких оцінок в окремих сегментах високими оцінками в інших, за рахунок чого може бути зроблено ложне загальне висновок про прийнятність якості підготовки.

В рамках програми клінічних досліджень препарату для очищення кишечника на основі поліетиленгліколя (ПЕГ) 3350 і аскорбата була розроблена нова шкала — Харфілдська (Harefield Cleansing Scale, HCS). HCS дозволяє оцінити 100% поверхню слизової оболонки товстої кишки; кожен з п'яти кишечних сегментів оцінюється по п'ятибальній шкалі (рис.).

На основі сегментної оцінки робиться загальне висновок в чотирьох можливих градациях (A-D) або бінарне висновок (удовлетворительная або неудовлетворительная підготовка кишечника). Харфілдська шкала передбачає можливість досягнення кращої візуалізації слизової оболонки після отримання і аспірації вмісту. Однак загальна оцінка «удовлетворительно» можлива, тільки якщо ці заходи забезпечують 100% візуалізацію во всіх п'яти сегментах кишки. Це робить шкалу більш консервативною, ніж в той же час обмежує ризик ложнопозитивних висновків. Висока оцінка «А» може бути поставлена тільки в тому випадку, якщо слизова оболонка повністю візуалізується без додаткового отримання во время колоноскопії. При наявності коричневої рідини або напівтвердого кала, які легко видаляються, може бути поставлена сегментна оцінка 2, що дозволяє зробити загальне висновок «В». Якщо після отримання не досягається очищення слизової оболонки ні в одному з сегментів, загальна оцінка «удовлетворительно» неможлива. Таким чином, цей інструмент відповідає вимогам досліджень, в яких може бути важливою оцінкою візуалізації до отримання, так і повсякденної клінічної практики з більш прагматичними завданнями.

Харфілдська шкала була розроблена в початку 1990-х років в рамках дослідницької програми по вивченню нових препаратів на основі ПЕГ (Klean-Prep, Norgine Pharmaceuticals, Харфілд, Соединенное Королевство). В той час ще не було доступних валидованих інструментів для оцінки ступеня чистоти товстої кишки, тому HCS розроблялася, виходячи з прагматичних цілей, для відображення тих параметрів очищення, які цікавили дослідників. Оригінальна версія включала п'ятисегментну схему оцінки, аналогічну використовуваної сьогодні, однак об'єднані

результати представлялися по трехуровневої градация (А — отлично; В — хорошо; С — неудачно). В рамках ранніх фаз досліджень нового препарату (Мовипреп®, Norgine Pharmaceuticals, Харфілд, Соединенное Королевство) відеозаписи колоноскопій незалежно друг від друга просматривали ендоскопісти з Франції і Німеччини. Вони запропонували чотирехуровневу градацию закінчення взам трехуровневої, поскільки остання, по їх думці, давала неповне представлення про якість очищення. На момент написання цієї статті інструмент був застосований в шести клінічних дослідженнях, а також в обсерваційній когорті 598 пацієнтів, підвергнених рутинній скрининговій колоноскопії на базі дев'яти гастроентерологічних клінік Італії (F Parente et al., 2013). Шкала була визнана практичною і легкою в застосуванні. Клініцисти також відзначили, що її заповнення не потребує значительних додаткових витрат часу.

До цього часу не була проведена статистична валидація HCS. В зв'язі з цим нами виконана повна її валидація з використанням шкали Aronchick в якості стандарту.

## Матеріали і методи

Настоящее дослідження, присвячене порівнянню шкал HCS і Aronchick, ґрунтувалося на експертних оцінках відеозаписів колоноскопій, проведених в рамках клінічного дослідження ефективності двох препаратів для очищення кишечника. В 2000 г., коли була розроблена поточна версія Harefield Cleansing Scale, шкала Aronchick була єдиним доступним валидованим інструментом, тому вона і послужила стандартом для порівняння.

Первична валидація була виконана з використанням даних багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження (РКИ), присвяченого вивченню ефективності двох препаратів на основі ПЕГ для підготовки кишечника к колоноскопії (T. Ponchon et al., 2010). В нього включили пацієнтів в віці 18-85 років обох статей, яким колоноскопія була показана для скринінгу або діагностики. Из 415 учасників відеозаписи були доступні у 337, що і послужило матеріалом для валидації. Воспроизводимость висновків по шкалі (test-retest) неможливо було оцінити виходячи з даних цього дослідження, поскільки не передбачалося повторне використання шкали одним і тим же дослідником у всіх пацієнтів. Тому для оцінки вказаного параметра був виконаний додатковий аналіз з використанням даних іншого РКИ (A. Bitoun, 2006).

Якість очищення кишечника оцінювалося на основі отриманих відеозаписів трьома досвідченими гастроентерологами («експерти»), які не брали участю в клінічному дослідженні і не були осведомлені про те, які препарати застосовувалися для підготовки к колоноскопії. Після перегляду відео експерти сформулювали консенсусне висновок про якість підготовки кишечника з використанням обох шкал — HCS і Aronchick. В випадку розбіжностей оцінок рішення приймавалося на основі думки більшості. В доповнення к експертним висновкам учитывались оцінки по HCS, зроблені ендоскопістами, які брали участь в дослідженні («дослідники») безпосередньо в момент виконання колоноскопій. Исследователи не використовували шкалу Aronchick додатково к HCS, поскільки було визнано нецелесообразним використання двох різних шкал во время проведення колоноскопій.

Парная кореляція між оцінками по HCS і шкалі Aronchick, а також між оцінками експертів і дослідників порівнювалася з використанням коефіцієнта Пірсона. В якості вторичного аналізу розраховували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена для кожного порівняння.

Також оцінювали чутливість, специфічність шкали і воспроизводимость оцінок між різними користувачами і в порівнянні з повторними оцінками одним користувачем (test-retest). Дизайн дослідження не передбачав оцінку рівня детекції аденом, однак ці дані порівнювалися во вторичному аналізі. Частоту виявлення аденом оцінювали в залежності від оцінок по чотирехуровневої градация (A vs B vs C vs D), а також бінарних висновків A/B («удовлетворительно») або C/D («неудовлетворительно»).

## Результати і обговорення

Из 337 пацієнтів у 223 були отримані дані для порівняння експертних оцінок по HCS і шкалі Aronchick. У 328 були доступні дані порівняння оцінок дослідників по HCS і експертів по шкалі Aronchick. У 321 були отримані дані порівняння оцінок дослідників і експертів по HCS (табл.).

В цілому результати дослідження показали, що Harefield Cleansing Scale є чутливим, специфічним і надійним інструментом по порівнянню з референтним стандартом (шкалою Aronchick). Первичний кореляційний аналіз підтвердив хорошу узгодженість оцінок по двом шкалам (коефіцієнт Пірсона  $r=0,83$ ). Менш сильна кореляція була виявлена при порівнянні оцінок по HCS експертів і дослідників: коефіцієнт Пірсона  $r=0,463$ . Ці відмінності свідчать про те, що у зв'язі з проведенням колоноскопій впливають на висновок результату очищення кишечника. Все більш суб'єктивні шкали для ефективного адаптації к умовам клінічної практики потребують тренування, освоєння персоналом і калібрування.

Що стосується інших результатів дослідження, отримані доказателства високої надійності HCS при оцінці всіх сегментів товстої кишки, воспроизводимости оцінок при повторному застосуванні шкали (test-retest) і при використанні шкали різними лікарями. Незважаючи на очевидні відмінності в абсолютних цифрах, частота виявлення аденом в залежності від оцінки ступеня чистоти слизових оболонок статистично достовірно не відрізнялася. Это неувидительно з урахуванням відносно невеликої вибірки пацієнтів.

Использование стандартизованих і валидованих інструментів оцінки ступеня чистоти кишечника дуже необхідно для підвищення якості колоноскопических досліджень в клінічній практиці. Шкала Aronchick потребує візуалізації як мінімум 95% поверхню слизової оболонки товстої кишки для оцінки «отлично» і як мінімум 90% — для оцінок від 2 до 4. Однак точна кількісна оцінка по вказаним критеріям на практиці складна, що супроводжується підвищенням ризику пропустити патологічні зміни. HCS дозволяє оцінити 100% поверхню слизової оболонки по стандартизованим критеріям, тому не допускає суб'єктивних суджень. Незважаючи на деяку консервативність такого підходу, його застосування з високою ймовірністю буде сприяти підвищенню якості результатів колоноскопії і оптимізації скринінгу колоректального рака.

Харфілдська шкала була застосована в ряду клінічних досліджень і зарекомендувала себе як шкала, що дозволяє порівнювати результати досліджень. Этот валидаційний аналіз показав, що HCS є надійним, достовірним і об'єктивним інструментом, здатним забезпечити підвищення якості оцінки підготовки кишечника як в клінічній, так і в дослідницькій практиці.

Перевел с англ. **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Halphen M., Heresbach D., Gruss H.-J., Belsey J. Validation of the Harefield Cleansing Scale: a tool for the evaluation of bowel cleansing quality in both research and clinical practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 121-31.

**МОВИПРЕП®**  
ПЕГ + АКО® (ПЕГ 3350) + натрія аскорбат + аскорбинова кислота  
+ натрія сульфат + електроліти

MOVI-PUB-022015-28



Рис. Шкала Harefield для оцінки якості підготовки кишечника к колоноскопії, розроблена на основі досліджень препарату Мовипреп®

Таблица. Результаты оценки качества подготовки кишечника экспертами и исследователями по двум шкалам					
Оценка экспертов по шкале Aronchick (n=323)					
Оценка	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Неудовлетворительно
Количество пациентов	52	182	66	18	5
%	16,1	56,4	20,4	5,6	1,6
Оценка экспертов по HCS (n=323)					
Оценка	A	B	C	D	
Количество пациентов	228	72	19	4	
%	70,6	22,3	5,9	1,2	
Оценка исследователей по HCS (n=328)					
Оценка	A	B	C	D	
Количество пациентов	152	134	38	4	
%	46,3	40,9	11,6	1,2	

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

# Микробиота кишечника и здоровье человека.

## Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника

**Роль и механизмы воздействия нормальной микрофлоры на организм человека изучаются на протяжении нескольких столетий. Результатами этих исследований явились неоспоримое доказательство влияния кишечной микробиоты на обеспечение гомеостаза макроорганизма, а также понимание значения нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе некоторых функциональных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, метаболических, аллергических и неопластических процессов. В последние годы благодаря внедрению современных молекулярно-генетических технологий получены новые данные о роли микробиоты человека, меняющие традиционные взгляды на механизмы развития ряда патологических состояний.**

В рамках глобального проекта Национальных институтов здоровья США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) был расшифрован геном бактерий, населяющих человеческий организм. Европейским консорциумом MetaHIT в 2010 году представлен каталог генов микробиоты кишечника. В настоящее время уже расшифровано более 3,3 млн генов, что свидетельствует о том, что кишечный микробиом примерно в 150 раз превышает геном человека. Результаты проекта позволят далее исследовать взаимосвязи этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа. Эксперименты, посвященные сообществам микроорганизмов, то есть микробиомам, признаны одним из десяти величайших достижений начала XXI века.

### Микробиом человека и его функции

В здоровом взрослом человеке может находиться до 100 трлн микробов, что в 10 раз превышает общее количество клеток человеческого тела. Микробиота состоит из более чем 500 видов микроорганизмов, общая масса которых составляет 2,5-5 кг. На долю кишечной микрофлоры приходится 60% всех бактерий в организме.

Основу кишечного микробиоценоза составляет главная (облигатная или резидентная) микрофлора (постоянно обитающие виды бактерий), на долю которой приходится около 90% от всех микроорганизмов. В основном облигатная микрофлора представлена бифидобактериями, лактобациллами, бактероидами, эубактериями, пропионобактериями, эшерихиями, энтерококками, пептострептококками, фузобактериями. Около 10% бактерий составляют факультативную или сопутствующую микрофлору (сапрофитная и условно-патогенная) и 0,01-0,02% – транзитную (случайные микроорганизмы).

Основная масса микрофлоры фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов и колоноцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с образованием микроколоний (пристеночная микрофлора), и лишь незначительная часть ее находится в свободном состоянии в просвете кишки (просветная микрофлора). Просветная микрофлора обеспечивает стабильность приэпителиальной биопленки и регуляторную функцию, защищает от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Она является наиболее чувствительной и изменчивой к экзогенным воздействиям. Вследствие изменения характера и режима питания, ухудшения экологии окружения, приема медикаментов происходит нарушение состава и качества полостной микробиоты. При длительном модифицирующем воздействии на полостную микрофлору в последующем происходят изменения в составе мукозной и пристеночной микробиоты.

Состав кишечных бактерий каждого биоценоза пищеварительного тракта является постоянным, что связано со способностью

микроорганизмов фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки. В то же время в составе нормальной микробиоты кишки выявлены индивидуальные различия, на основании которых человечество разделено кишечными микробиомами на три основных энтеротипа: Bacteroides, Prevotella и Ruminococcus. Энтеротип каждого человека уникален, на его формирование влияет ряд факторов. При сбалансированном рационе питания и здоровом образе жизни энтеротип остается стабильным. Изменение энтеротипа микробиома, который участвует в экспрессии генов человека, ведет к развитию патологических состояний.

Нормальная кишечная микрофлора в организме человека выполняет важнейшие физиологические функции, что позволяет рассматривать ее как отдельный метаболический орган.

Прежде всего, она препятствует колонизации пищеварительного тракта факультативными и патогенными микроорганизмами, обеспечивая защитную функцию, в основе которой лежит принцип микробного антагонизма. Колонизационная резистентность обеспечивается за счет конкуренции за питательные вещества и рецепторы для адгезии, изменения уровня pH, выработки антибиотикоподобных веществ – бактериоцинов – и других веществ с противомикробной активностью. Нормальная микрофлора также обладает способностью распознавания и элиминации вирусов, что позволяет обеспечивать противовирусную защиту макроорганизма.

Облигатная кишечная микрофлора поддерживает метаболическую функцию, осуществляя переваривание основных пищевых субстанций и синтезируя новые. Многие виды белков, жиров и углеводов, входящие в состав питательных рационов человека, могут быть расщеплены только определенными кишечными микроорганизмами. Гидролиз белков осуществляется с помощью ферментов, вырабатываемых протеолитической микрофлорой – бактероидами, нормальной кишечной палочкой. Сахаролитические микроорганизмы – бифидобактерии, лактобациллы, Streptococcus faecalis – производят большое количество активных углеводных ферментов, способствующих расщеплению растительных полисахаридов, пищевых волокон до короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата, ацетата). Жирные кислоты обеспечивают энергетический потенциал, поддерживают физико-химический гомеостаз кишечного эпителия, способствуя его созреванию и регенерации, являются лигандами различных рецепторов, а также играют важную роль в осмотическом регулировании, обеспечении и контроле моторной функции кишечника.

Бифидо-, лактобактерии и энтерококки обеспечивают гипохолестеринемический и гипотензивный эффекты путем деконъюгации солей желчных кислот, ассимиляции

и преципитации холестерина, снижения активности тканевого ангиотензинпревращающего фермента. Некоторые лактобактерии в анаэробных условиях участвуют в метаболизме оксалатов и приводят к снижению экскреции оксалатов с мочой.

Нормальная микрофлора участвует в синтезе аминокислот, витаминов группы B, PP, K, C, биотина, пантотеновой кислоты, гормонов, антибиотических и других веществ, способствует всасыванию ионов железа, кальция, витамина D.

Микробиота выполняет детоксикационную функцию, нейтрализуя экзогенные и эндогенные ядовитые соединения (амины, меркаптаны, фенолы, ксенобиотики, мутагенные стероиды). Токсические продукты и канцерогены в дальнейшем утилизируются в реакциях метаболизма либо выводятся из организма с кишечным содержанием.

Одной из важнейших функций нормальной кишечной микрофлоры является участие в формировании местной и общей иммунологической реактивности. Бактерии способны стимулировать продукцию секреторного иммуноглобулина А и фагоцитарные реакции, активировать и поддерживать состояние собственной лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника (gut-associated lymphoid tissue – GALT). Взаимодействие микробиоты с иммунной системой кишечника реализуется посредством системы Toll-подобных рецепторов (TLR). На сегодняшний день известно 13 типов TLR, которые представлены в большом количестве на поверхности кишечного эпителия и в то же время обнаружены на моноцитах, макрофагах, в системном кровотоке и периферических органах и тканях, что свидетельствует о важной роли TLR в регуляции как местного, так и системного иммунного ответа. TLR обеспечивают защиту кишечного эпителия от транслокации патогенных микроорганизмов посредством распознавания определенного микробного паттерна.

Бактерии, населяющие кишечник, выполняют генетическую функцию. Нормальная микрофлора – это неограниченное хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов, осуществляющее постоянный обмен генетическим материалом как с клетками человека, так и с представителями нормальной микрофлоры и патогенными видами, попадающими в ту или иную экологическую нишу. В результате такого обмена достигается иммунологическая толерантность микробиоты и организма хозяина.

**С момента возникновения на протяжении миллионов лет развиваются взаимосвязи между организмом хозяина и микробиотой кишечника – симбиоз. Однако современный этап развития человечества характеризуется глубокими нарушениями эволюционно сложившегося равновесия между макроорганизмом и его симбиотной**



И.Э. Кушнир

**микрофлорой. Под влиянием изменения характера и ритма питания, бесконтрольного использования лекарственных препаратов, ксенобиотиков, а также кишечных инфекций, заболеваний внутренних органов, снижения физической активности происходит нарушение микробного равновесия в кишечнике, которое называется дисбиоз.**

### Дисбиоз кишечника и его роль в патогенезе заболеваний

Дисбиоз кишечника – это клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биоценоза, транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, метаболическими и иммунными нарушениями с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

Основными причинами, приводящими к нарушению эубиоза, являются:

- антибактериальная терапия, применение стероидов и цитостатических препаратов, лучевая терапия, оперативные вмешательства;
- нерегулярное питание; дефицит пищевых волокон; несбалансированное по составу нутриентов, витаминов, микроэлементов питание; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, красители, консерванты, разрыхлители; резкая смена рациона и режима питания;
- стрессы различного генеза;
- ослабление иммунитета;
- нарушение биоритмов, дальние поездки;
- заболевания внутренних органов, прежде всего органов пищеварения;
- острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- функциональные нарушения моторики кишечника.

Клиническими проявлениями дисбиоза являются боли в животе различной локализации, метеоризм, урчание в животе, тошнота, отрыжка, металлический привкус во рту, чувство неполного опорожнения кишечника, императивные позывы к дефекации, запоры, диарея и их чередование, снижение аппетита. Общая внекишечная симптоматика дисбиоза проявляется витаминной недостаточностью в виде сухости кожи и слизистых оболочек, покраснения и трещин в уголках рта, аллергических высыпаний, зуда кожи и слизистых. Пациентов беспокоит головная боль, повышенная утомляемость, слабость, нарушение сна.

Продолжение на стр. 42.

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

## Микробиота кишечника и здоровье человека. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника

Продолжение. Начало на стр. 41.

**Дисбиоз повышает риск развития группы заболеваний, отягощает течение и прогноз уже существующих у пациента болезней, ухудшает результаты проводимой терапии и существенно снижает продолжительность и качество жизни больных. Отсутствие специфической клинической симптоматики и отсроченность возникновения выраженных клинических проявлений затрудняют своевременное распознавание и назначение адекватной коррекции дисбиотических нарушений.**

На сегодня уже определена связь видового и территориального нарушений состава кишечной микрофлоры с развитием определенных заболеваний органов пищеварения (синдром раздраженного кишечника – СРК), воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий колит, запоры, болезни печени и желчного пузыря), метаболических (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз) и аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системные васкулиты), патологии нервной системы (рассеянный склероз, полинейропатия, эпилепсия, шизофрения, аутизм, депрессия и др.).

Нарушению микробиоценоза отводится определенная роль в патогенезе СРК. Доказано, что повышенная болевая чувствительность рецепторов толстой кишки формируется за счет воспалительных реакций в стенке кишечника, о чем свидетельствует увеличение количества провоспалительных цитокинов и тучных клеток вблизи нервных окончаний в стенке кишечника. Влиянием различных компонентов продуктов жизнедеятельности бактерий на моторику кишечника можно объяснить патофизиологические механизмы формирования симптомов СРК. В частности, метаболиты микробных тел – короткоцепочечные жирные кислоты и деконъюгированные соли желчных кислот – способны оказывать мощную стимуляцию двигательной активности кишечника и обуславливать развитие варианта СРК с преобладанием диареи.

Избыточное газообразование, возникающее в процессе ферментации невсасываемых углеводов кишечными бактериями в условиях дисбиотических сдвигов, вызывает растяжение толстой кишки и появление болевого синдрома. Изменения качественного состава кишечных газов в сторону повышенной продукции метана замедляют двигательную активность кишечника. В ряде исследований была доказана возможность восстановления ферментации и висцеральной гиперчувствительности в толстой кишке с помощью пробиотиков. Таким образом, участие микробиоты в нарушении кинетической функции кишечника считают одним из механизмов развития симптомов диспепсии при СРК.

При дисбиозе изменяется метаболизм внутрипросветной микробиоты и нарушается иммунологический баланс пристеночной биопленки с организмом хозяина. Так, у пациентов с СРК были обнаружены изменения в слизистом слое и увеличение количества протективного белка бета-дефензина. Многие исследования продемонстрировали повышение продукции toll-подобных рецепторов 4 типа, специфичных к распознаванию микробных липополисахаридов, а также повышение титров циркулирующих антител к компонентам микробиоты у пациентов с СРК.

У группы больных появлению симптомов СРК предшествует острая кишечная инфекция. Выделяют особую постинфекционную форму СРК, при которой прослеживается отчетливая связь возникновения симптоматики с инфекционным гастроэнтеритом. Постинфекционный СРК, как правило, протекает с синдромом диареи. Триггерами развития постинфекционного СРК выступают кишечная палочка, тонкокишечный кампилобактер, шигелла, сальмонелла, а также вирусы, паразиты. Изучается роль в формировании СРК простейших организмов – лямблий, амёб, бластоцист, трихинелл. У части пациентов с этой патологией в тонкой кишке обнаруживаются признаки синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

При изучении микробиоты у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) выявлено нарушение состава кишечной микрофлоры в виде преобладания Proteobacteria на фоне снижения количества бактерий рода Firmicutes. Вследствие развития дисбаланса симбиоза кишечной микробиоты и интестинального эпителия ослабляется защитная функция слизистого барьера, снижается продукция антимикробных пептидов и муцина, что приводит к бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и возникновению ВЗК. Неблагоприятным фактором, способствующим развитию ВЗК, является применение антибиотиков в раннем детском возрасте. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, продемонстрировали, что у детей первого года жизни, получавших антибактериальную терапию, существенно о возрастает риск развития болезни Крона, причем риск увеличивался пропорционально количеству курсов антибиотикотерапии.

Доказана генетическая предрасположенность к формированию различных типов реагирования на вирусные и бактериальные антигены у больных ВЗК, связанная с изменением экспрессии toll-подобных рецепторов 3 и 4 типа (TLR-3, TLR-4). По данным О.А. Рассохиной (2013), у больных язвенным колитом чаще отмечался полиморфизм TLR-3, что свидетельствует о преобладании избыточного иммунного ответа на бактериальные полисахариды как резидентной, так и факультативной микрофлоры кишечника. В то же время у пациентов с болезнью Крона преобладал полиморфизм TLR-4 в сочетании с наличием условно-патогенной микрофлоры кишечника, что, по мнению автора, может отражать снижение реактивности к кишечным патогенам.

**Доказанная взаимосвязь ВЗК с ростом условно-патогенной микрофлоры служит обоснованной предпосылкой к использованию заместительной терапии пробиотическими препаратами или трансплантации фекальной микробиоты в качестве одной из терапевтических стратегий при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.**

Прием антибиотиков также может существенно нарушать структурный и функциональный баланс микробиоценоза кишечника, приводить к изменению физико-химических свойств слизистого

барьера, повышению проницаемости кишечной стенки и у снижению абсорбции токсических продуктов кишечного метаболизма, а также к увеличению среди представителей нормальной транзитной микрофлоры количества микробов, обладающих патогенными свойствами и лекарственной резистентностью. Клинически данное нарушение проявляется в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД). Развитие ААД обусловлено как фармакологическими, токсическими, аллергическими повреждающими эффектами антибиотиков, так и вторичными метаболическими и микробиологическими изменениями кишечника. Максимальный риск нежелательных последствий антибиотикотерапии выявлен у пенициллинов (5-10%), амоксициллина/клавуланата (10-25%), цефалоспоринов третьего поколения и клиндамицина (15-20%). Не следует забывать, что диарея может возникнуть не только на протяжении курса приема антибиотика, но и спустя продолжительное время по его окончании (от 2 нед до 4 мес).

**Одной из причин развития ААД и псевдомембранозного колита является инфицирование анаэробной спорообразующей палочкой Clostridium difficile. C. difficile отягощает течение ВЗК, приводя к частым рецидивам заболевания, увеличению степени тяжести колита с необходимостью проведения тотального колэктомии. Эубиоз кишечной микрофлоры обеспечивает защиту макроорганизма от патогенного воздействия Clostridium difficile. Развитие дисбиоза на фоне повторного приема антибиотиков, кислотосупрессивной терапии, иммунодефицитных состояний, почечной недостаточности является одной из причин развития и рецидивирования C. difficile-ассоциированной диареи.**

Доказана роль нарушений микробной экологии кишечника в развитии и прогрессировании заболеваний печени. Одним из наиболее вероятных путей факторов хронических болезней печени является снижение колонизационной резистентности кишечника. Вследствие кишечного дисбиоза нарушается детоксикационная функция микрофлоры, увеличивается нагрузка на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. С другой стороны, нарушение процессов синтеза и экскреции желчи при хронических заболеваниях печени могут привести к количественному и качественному дисбалансу кишечной микрофлоры, замыкая порочный круг взаимоотягощающего влияния поражения печени и кишечника.

По данным многочисленных клинических исследований, метаболические нарушения в печени, ассоциированные с кишечным дисбиозом, включают как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза. Формирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) происходит под влиянием экзогенных (избыточного поступления в гепатоцит из кишечника жирных кислот, моно- и дисахаров) и эндогенных (повышения концентрации и нарушения окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, накопления в гепатоцитах триглицеридов, абсолютного или относительного дефицита аполипопротеинов, компонентов комплемента) факторов риска. Изучение микробного спектра фекальной

микрофлоры у больных НАЖБП выявило существенное снижение процента Bacteroidetes и увеличение доли S. coecoides.

Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена повышением продукции жировой ткани провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли, увеличением концентрации свободных жирных кислот, обладающих прямым повреждающим эффектом на мембрану гепатоцитов с дальнейшей активацией процессов перекисидации липидов и образованием избыточных высокотоксичных ксенобиотиков.

Участие кишечной микрофлоры в формировании алкогольного повреждения печени осуществляется путем повышения кишечной проницаемости под влиянием ацетальдегида, образующегося в результате метаболизма алкоголя под действием грамотрицательных бактерий, подавления иммунного ответа организма и у снижения транслокации эндотоксина через кишечный эпителий. Белки, вступающие в реакцию с метаболитами алкоголя, также взаимодействуют с липопротеинлипазой и вызывают повреждение печени.

Дальнейшее прогрессирование гепатита в цирроз печени объясняется функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в ее повышенной проницаемости для макромолекул и бактерий с развитием бактериальной транслокации. Первоначальным звеном в данном механизме является СИБР. Грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, клебсиелла, энтерококки) обладают высокой способностью к транслокации ввиду их лучшей адгезии к клеточной стенке. Предрасполагающими факторами развития СИБР у больных циррозом печени являются нарушение моторики тонкой кишки, повышение кишечной проницаемости и замедление кишечного транзита. Отек слизистой кишечника на фоне портальной энтеропатии ведет к гипоксии, у усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование биопленки из муцина и IgA. Нарушается местная и общая иммунная защита, в результате чего микроорганизмы поступают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, вызывая бактериемию и эндотоксемию. Очевидна роль избыточной бактериальной пролиферации в кишечнике в развитии осложненного цирроза печени. По данным S. Jasmohan Bajaj и соавт. (2012), у больных с циррозом печени значительно повышается количество Enterobacteriaceae, Alcaligenaceae, Fusobacteriaceae и уменьшается численность Ruminococcaceae и Lachnospiraceae. Выраженная эндотоксемия приводит к угнетению функциональной активности нейтрофилов, снижению продукции факторов системы комплемента, повышению проницаемости кишечного эпителия, что может стать причиной развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, подобных септических состояний. Интенсивное образование кишечной микрофлорой нейротоксических метаболитов (меркаптана, аммиака, фенолов, короткоцепочечных жирных кислот) обуславливает возникновение печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени.

В последние годы получены доказательства роли нарушений кишечного микробиома в канцерогенезе. По результатам исследования J. Ahn и соавт. (2013), микробиота больных колоректальным раком содержит значительно меньше видов бактерий, чем у здоровых лиц. Сравнительная населенность кишечника Clostridium у здоровых добровольцев составила 77,8%, а у пациентов с колоректальным раком – 68,6%. В то же время у больных с раком

кишечника отмечалось достоверно повышенное содержание Fusobacteria, Actinobacteria и Bacteroidetes. Также при сопоставительной оценке населенности бактерий типа Firmicutes авторами выявлено существенное снижение содержания Clostridium и Sorbosoccus в группе лиц с колоректальным раком по сравнению с контрольной группой. Именно данный вид бактерий ответственен за ферментативное превращение углеводов и пищевых волокон в бутират, который обладает противовоспалительной активностью и угнетает канцерогенез. Результаты исследования свидетельствуют о том, что дисбаланс микробного пейзажа является фактором риска развития колоректального рака.

Основными механизмами неопластической трансформации клеток хозяина являются синтез кишечными бактериями патологических метаболитов и продукция генотоксинов (токсических активных форм кислорода и реактивного азота), в результате которой нарушаются механизмы репарации клеточной ДНК и процессов апоптоза.

Обсуждается триггерная роль кишечной микрофлоры в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА). В экспериментальной работе A. Gomez и соавт. (2012) продемонстрировано, что в кишечной микрофлоре генетически предрасположенных к РА мышей преобладали клостридиоподобные бактерии, а у Р-А-резистентных мышей — порфиромонады и бифидобактерии. В организме последних наблюдалась низкая активность воспаления в слизистой оболочке кишечника и периферической иммунной системе за счет продукции провоспалительных цитокинов и подавления пролиферации Т-клеток. Кроме того, мыши, резистентные к РА, имели динамическую кишечную микрофлору, которая изменялась в зависимости от пола и возраста, в то время как у генетически предрасположенных к РА мышей этого не прослеживалось. Выявлены различия в TNF17-регуляторном гене между мышами, восприимчивыми и резистентными к РА. Авторы пришли к выводу, что патогенные бактерии из семейства клостридий, нарушая микробный кишечный баланс, стимулируют каскад системных иммунных реакций, который у генетически предрасположенных лиц может привести к развитию РА.

Доказана связь видовых особенностей кишечной микрофлоры с ожирением и метаболическим синдромом. При исследовании фекальной микрофлоры у детей с ожирением было выявлено увеличение количества грамотрицательных бактерий и энтеробактерий, а также обратная корреляция между уровнем печеночных трансаминаз и количеством бифидобактерий. Наблюдение за младенцами, подвергшимися воздействию антибиотиков в первые 6 мес жизни, продемонстрировало увеличение на 20% склонности к полноте по сравнению с детьми, которых не лечили антибиотиками. Данный факт объясняется развитием антибиотикоассоциированного дисбиоза. У лиц, страдающих ожирением, нарушен видовой состав кишечной микробиоты в сторону увеличения содержания Bacteroidetes и снижения Firmicutes.

Очевидна функция кишечного дисбиоза в развитии атеросклероза. При этой патологии у 90% пациентов наблюдаются нарушения кишечной микрофлоры: избыточный бактериальный рост и транслокация флоры способствуют активации системного воспалительного ответа, патогенетически связанного с сердечной недостаточностью. Также у больных атеросклерозом чаще обнаруживается третий энтеротип, для которого характерно присутствие большого количества бактерий рода Ruminococcus и Collinsella, больше

генов, ответственных за синтез компонента бактериальной стенки пептидогликана — индуктора воспаления.

Обсуждается влияние микробиоты кишечника на функции мозга. В последнее время принято говорить о наличии в человеческом теле оси «кишечная микробиота — мозг», поскольку патогенная и условно-патогенная микрофлора синтезирует ряд нейротрансмиттеров, оказывающих непосредственное воздействие на состояние психического статуса организма и вызывающих отклонения в поведении индивида. В эксперименте на мышах доказано, что при дефиците нормальной кишечной микрофлоры наблюдались изменения в поведении (повышенная активность). У людей выявлено влияние на образ мышления, настроение, восприятие. Установлена связь с психическими заболеваниями — эпилепсией, аутизмом, шизофренией, депрессией. Микрофлора способна повышать риск возникновения неврологических расстройств и играет этиологическую роль в развитии иммунных нарушений при ряде демиелинизирующих заболеваний нервной системы. В частности, установлено наличие дисбиоза кишечника у большинства пациентов с энцефаломиелополирадикулоневритом (79,1%) и рассеянным склерозом (88,6%). Выявлена зависимость выраженности дисбиотических нарушений от тяжести этих заболеваний. Наличие у таких больных дисбиоза кишечника сопровождается более выраженными нарушениями в системе иммунитета, чем у больных с эубиозом. Нарастание тяжести дисбактериоза кишечника сопровождается более выраженным угнетением Т-клеточного звена и нарушением регуляторных процессов в системе иммунитета.

#### Подходы к коррекции дисбиоза

Многочисленные доказательства патогенетической роли нарушений микробного пейзажа кишечника в развитии различных заболеваний диктуют необходимость поиска механизмов коррекции дисбиотических изменений с целью профилактики развития и прогрессирования различной функциональной и органической патологии, а в ряде случаев — и полного ее излечения.

Следует помнить о том, что дисбиотические изменения всегда вторичны, поэтому поиск и коррекция основного заболевания в сочетании с таргетным воздействием на микробиоценоз кишечника являются определяющей стратегией терапии.

Одним из важных принципов коррекции кишечного дисбиоза является модификация диеты. Характер питания человека в значительной мере влияет на состав микробиоты. Преобладание в рационе белковой пищи способствует росту гнилостной микрофлоры, а избыточное потребление углеводов — росту бродильных бактерий. Поэтому в зависимости от типа диспепсии и основного заболевания в рационе больных с признаками гнилостной диспепсии следует уменьшить количество белковых продуктов с акцентом в рационе на крупы, овощи и фрукты в кулинарной обработке. При бродильной диспепсии у больных СПК доказанный эффект получен при соблюдении диеты с низким содержанием пищевых волокон (low-FODMAPs), при которой следует отдавать предпочтение продуктам с более низким содержанием фруктозы (цитрусовые, ягоды, бананы, виноград, нектарины, дыня, киви), лактозы (безлактозные молочные продукты, рисовое молоко, твердые сыры), фруктанов и галактанов (рис, кукуруза, картофель, тыква, салат, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, помидоры, баклажаны), полиолов (сахар, глюкоза, аспартам, стевия и др.).

**Одним из способов первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний и увеличения продолжительности жизни является массовое использование продуктов функционального питания, содержащих пре- или пробиотические компоненты (бифидо-, лактобактерии, инулин, олигосахара и др.). Одно из перспективных направлений — разработка на основе анализа микробиома конкретного человека персонализированных рационов питания для профилактики или лечения заболеваний.**

Для нормализации микробного кишечного биоценоза используются пробиотики, пребиотики и симбиотики.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью организма хозяина. Препараты данной группы обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры за счет секреции антимикробных пептидов, ингибирования инвазии патогенных бактерий, блокады бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам, деконъюгации желчных кислот, снижения внутрипросветного pH и образования оксида азота. Пробиотики способствуют укреплению барьерной функции кишечного эпителия за счет повышения продукции слизи и секреторного IgA, фосфорилирования белка плотных клеточных контактов и увеличения гликозилирования компонентов мембран. Важным биологическим эффектом пробиотиков является модуляция иммунного ответа макроорганизма. Они повышают продукцию антител и активность NK-клеток, модулируют апоптоз и экспрессию генов NK-κβ и AP-1.

В состав пробиотиков входит анаэробная (бифидобактерии, энтерококки) и аэробная флора (лактобактерии) или их комбинация. При поражении тонкой кишки предпочтение следует отдавать аэробным препаратам, при дисбиотических изменениях в толстой кишке назначают препараты, содержащие преимущественно анаэробные штаммы.

**Эффективность пробиотиков изучается при различных заболеваниях, однако на данный момент выраженный клинический эффект с точки зрения доказательной медицины получен для острого ротавирусного гастроэнтерита, антибиотикоассоциированной и Clostridium difficile-ассоциированной диареи, СПК, неспецифического язвенного колита и диареи путешественников.**

При острой вирусной диарее у детей доказанным эффектом (уровень доказательств Ia) обладают L. rhamnosus штамма GG и Saccharomyces boulardii, Bacillus clausii, у взрослых — E. faecium SF68.

Для профилактики развития антибиотикоассоциированной и Clostridium difficile-ассоциированной диареи целесообразно использование пробиотиков на основе бактерий L. rhamnosus штамма GG; Saccharomyces boulardii, E. faecium SF68, B. longum, а также комбинированных препаратов L. acidophilus и L. bulgaricus, Lactobacillus и B. longum.

В профилактике развития диареи путешественников доказана эффективность штамма NA4, а также комбинации L. acidophilus, L. Bulgaricus и Streptococcus thermophilus.

Доказана высокая эффективность штаммов бактерий Bifidobacterium spp. и Lactobacillus spp. в лечении больных СПК. В исследованиях, проведенных на небольших группах пациентов, продемонстрирована эффективность E. faecium, L. plantarum, а также комбинированных пробиотиков VSL#3 (Bifidobacterium breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus), комбинации L. acidophilus, L. plantarum и

B. breve в купировании абдоминальной боли и диспепсической симптоматики.

Имеются доказательства высокой клинической эффективности Bifidobacterium spp., E. coli Nissle 1917 и Lactobacillus GG в поддержании ремиссии при легких и среднетяжелых формах неспецифического язвенного колита, а также использования высоких доз пробиотика V SL#3 для индукции ремиссии заболевания.

При проведении эрадикационной терапии у больных с Helicobacter pylori-ассоциированным гастритом с целью повышения ее эффективности и снижения частоты побочных эффектов рекомендуются одновременный прием пробиотиков, содержащих L. rhamnosus и S. boulardii или комбинацию L. acidophilus с Bifidobacterium lactis.

Наряду с пробиотиками для восстановления эубиоза используются пребиотики — препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника (лактозула, инулин, фруктоолигосахариды и др.).

С целью деконтаминации кишечника больным с избыточным ростом бактерий в тонкой кишке, при внекишечной транслокации кишечных бактерий, обнаружении условно-патогенной флоры в содержимом кишечника и наличием в нем воспалительного процесса перед назначением пробиотиков проводится антибактериальная терапия с использованием антибиотиков и кишечных антисептиков. Последним следует отдавать предпочтение, поскольку они не всасываются в желудочно-кишечном тракте и минимальным образом влияют на облигатную микрофлору.

**Перспективным направлением коррекции дисбиотических нарушений является трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ). С момента проведения первой ТФМ в 1958 году до настоящего времени в мире выполнено более 5000 успешных процедур, продемонстрировавших высокую эффективность при тяжелой рецидивирующей инфекции C. difficile. Именно указанный вид терапии является единственным способом преодоления резистентности данного микроорганизма к действию антибиотиков и служит наиболее результативным терапевтическим подходом в случае неэффективности противомикробного лечения C. difficile-ассоциированной диареи.**

Кроме того, в работах последних лет продемонстрирована эффективность данной методики при СПК, воспалительных заболеваниях кишечника, сахарном диабете и метаболическом синдроме, НАЖБП, онкологических заболеваниях ЖКТ, рассеянном склерозе, синдроме хронической усталости, идиопатической тромбоцитопении, аутоиммунных заболеваниях. Данный вид терапии на XXI Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе был признан одним из трех наиболее значимых достижений гастроэнтерологии в 2013 году.

На сегодняшний день роль кишечной микробиоты в сохранении здоровья человека, а также в формировании ряда функциональных и органических болезней неоспорима. Прогресс в молекулярной биологии и генетике сделал понятнее механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма. Профилактика нарушений кишечной микробиоты и восстановление эубиоза с помощью инновационных технологий позволят в будущем достичь революционного прорыва в лечении и профилактике развития и прогрессирования многих хронических неинфекционных заболеваний.

# ОРНИГИЛ®

ОРНИДАЗОЛ

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

## АНТИАНАЭРОБНЫЙ ПРЕПАРАТ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ\*

\* Schweizer W, Striffeler H, Lüdi D, Fröscher R. "Single shot" prevention in abdominal surgery. Antibiotics with long half-life (ceftriaxone, ornidazole) vs antibiotics with short half-life (cefazolin, metronidazole, clindamycin).

\*\*Хрянин А.А., Решетников О.В. Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин.



 ЮРІЯ-ФАРМ

[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



# Профілактика гнійно-воспалительных осложнений в колопроктології: возможности и преимущества орнидазола

**Первое место среди послеоперационных осложнений в наши дни продолжает занимать гнійная хирургическая инфекция. При операциях на толстой кишке практически неизбежна микробная контаминация операционной раны и кишечных анастомозов даже при условии тщательного соблюдения правил асептики и антисептики, поскольку источником загрязнения является содержимое кишечника.**

**По данным научной литературы, большинство инфекционных осложнений в колоректальной хирургии обусловлены такими микроорганизмами, как *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis* (H.H. Stone, 1967; M.R.V. Keighley, 1976; R.E. Condon, 1979; B.J. Guglielmo, 1983). Но в развитии этих процессов участвует, как правило, не один возбудитель, а несколько – микробные ассоциации, что показано в работах D.G. Armstrong и соавт. (1995), В.П. Яковлева и соавт. (2006). От одного пациента можно выделить 3-5 микроорганизмов, включая грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии и анаэробы. Поэтому для профилактики гнійно-воспалительных осложнений в колопроктології рационально назначать комбинацию антибиотиков, обладающих высокой активностью в отношении аэробных и анаэробных возбудителей. Примером эффективного антианаэробного компонента является орнидазол, преимущества которого подтверждены результатами многочисленных исследований.**

Орнидазол – современный антибиотик имидазольно-го ряда, который оказывает избирательный эффект в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков.

Еще в 1989 г. исследователи из Швейцарии доказали пользу от добавления орнидазола в схемы профилактики хирургической инфекции при операциях на толстой кишке (M. Zuber, M. Durig et al., 1989). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 100 пациентов комбинация цефазолина с орнидазолом обеспечивала сокращение частоты всех инфекций до 8% по сравнению с 20% в группе цефазолин+плацебо. И хотя эта разница не достигла статистической достоверности ( $p < 0,1$ ), результат в отношении анаэробной инфекции был достоверным – 0 против 20%. Кроме того, двойная профилактика с орнидазолом достоверно сокращала время пребывания пациентов в стационаре: 16,7 против 20,3 дня ( $p < 0,05$ ).

## Почему важна фармакокинетика антибиотика?

Очевидно, что для профилактики хирургической инфекции необходимо поддерживать в течение всей операции и некоторого времени после ее завершения бактерицидную концентрацию антибиотика в тканях, наиболее подверженных инфицированию, – слоях операционной раны и тканях кишечной стенки. Орнидазол является примером антибиотика с длительным (13 ч) периодом полувыведения и способен создавать стабильно высокую концентрацию в зонах риска.

Французские авторы (С. Martin, В. Bruguerolle, 1990) подробно изучили фармакокинетику орнидазола при однократном внутривенном введении 1000 мг препарата для профилактики гнійной хирургической инфекции у 14 пациентов перед плановыми операциями на толстой кишке. Перед инфузией орнидазола, а также через 15 и 45 мин после нее, а затем каждый час на протяжении первых суток брались образцы крови пациентов из центрального венозного катетера для составления фармакокинетического профиля орнидазола. В разные моменты операции собирались образцы тканей: всех слоев абдоминальной стенки и брыжеечного жира в момент доступа и в момент закрытия операционной раны, стенки кишки – во время наложения кишечных швов для создания анастомоза. В крови и образцах тканей определяли концентрацию антибиотика и сравнивали ее с МИК<sub>90</sub> для *Bacteroides fragilis* – частого возбудителя анаэробной хирургической инфекции. МИК<sub>90</sub> – минимальная ингибирующая концентрация, необходимая для гибели 90% бактерий, в данном случае это 2 мг/л в крови или 2 мкг/г в тканях.

В результате во всех образцах крови на момент выполнения операции и в течение суток наблюдалась концентрация антибиотика, превышающая МИК<sub>90</sub>. Средняя максимальная (через 15 мин после инфузии) и последняя определяемая концентрация орнидазола (через 24 ч) составили  $24 \pm 5,2$  и  $6,3 \pm 1,4$  мг/л соответственно.

Длительность операций достигала 7 ч. У всех пациентов в моменты хирургического доступа (в среднем через 55 мин после инфузии орнидазола), создания кишечного анастомоза ( $179 \pm 40$  мин), а также в момент закрытия операционной раны ( $230 \pm 40$  мин) концентрация антибиотика в стенке кишки превышала МИК<sub>90</sub>. Меньшая

концентрация антибиотика достигалась в брыжеечном жире и тканях абдоминальной стенки, что объясняется меньшей васкуляризацией этих тканей. Однако концентрация орнидазола все равно была выше МИК<sub>90</sub> у всех пациентов в начале операции. В момент ушивания раны концентрация превышала МИК<sub>90</sub> в абдоминальной стенке у 100% пациентов, а в брыжеечном жире – у 87% пациентов. Ни в одном случае не было зарегистрировано инфекционных осложнений.

Таким образом, после однократной внутривенной инфузии в дозе 1000 мг бактерицидная концентрация орнидазола в плазме крови и тканях сохраняется на протяжении всего хирургического вмешательства. Это объясняется длительным периодом полувыведения препарата и его легким проникновением в жиросодержащие ткани.

Ранее эти же авторы провели подобное исследование с метронидазолом (M. Condomines, С. Martin et al., 1988) и установили, что концентрация в абдоминальной стенке и брыжеечном жире выше МИК<sub>90</sub> для *B. fragilis* достигалась у 40-60% пациентов, что объясняется более коротким периодом полувыведения ( $9,5 \pm 2,3$  ч) и меньшей пенетрантностью метронидазола.

## Дополнительные преимущества орнидазола: доказательная база

Орнидазол хорошо изучен в составе комбинированной антибиотикопрофилактики. В проспективном рандомизированном исследовании E.C. T simoyiannis et al. (1991) сравнивали два режима профилактики хирургической инфекции у пациентов, которым выполнялись плановые вмешательства на толстой кишке. В группе А (25 пациентов) назначали профилактику метронидазолом, неомицином и амикацином: 500 мг метронидазола + 1000 мг неомицина каждые 8 ч за день до операции, по 500 мг метронидазола и амикацина внутривенно за 2 ч перед операцией, затем в таких же дозах 3 раза в сутки метронидазол и 2 раза в сутки амикацин в течение двух дней после операции. В группе В назначали 1000 мг орнидазола + 2000 мг цефтриаксона внутривенно за 2 ч до операции, а затем в таких же дозах 1 раз в сутки в течение двух послеоперационных дней. Раневая инфекция возникла у 1 пациента группы А и у 2 пациентов группы В без статистической достоверности между группами, что с учетом специфики операций следует расценивать как хороший результат. Таким образом, оба сравниваемых режима обеспечивали эффективный контроль хирургической инфекции, но схема профилактики с орнидазолом, очевидно, является более простой, экономной и удобной как для пациента, так и для персонала.

В рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном под эгидой Французской ассоциации хирургических исследований (A. Fingerhut, J.M. Ha u, 1993), также сравнивались два режима профилактики хирургической инфекции. Пациентов, у которых планировалась элективная левосторонняя колэктомия по поводу рака или дивертикулеза толстой кишки ( $n=341$ ), случайным образом распределяли на три группы. В группах 1 и 2 (102 и 122 пациента соответственно) назначали две клизмы с 5% повидон-йодом, в группе 3 (117 пациентов) – клизмы с физиологическим раствором. В группах 1 и 3 пациентам за сутки до операции внутривенно вводили цефотаксим и метронидазол, в группе 2 назначались однократные инфузии цефтриаксона и орнидазола по 1000 мг перед операцией.

В результате между группами 1 и 2 не наблюдалось достоверных различий по частоте хирургических инфекций (8 против 11), несостоятельности кишечных анастомозов (4 и 4) и экстраабдоминальных осложнений (32 против 29). Несмотря на худшую переносимость, клизмы с раствором повидон-йода обеспечивали лучшие результаты профилактики инфекций: в группах 1 и 2 их частота составляла 8,5%, в группе 3 – 13%.

Однократные внутривенные инфузии цефтриаксона с орнидазолом в сочетании с клизмами повидон-йода были признаны наиболее эффективным режимом профилактики хирургической инфекции при выполнении операций левосторонней колэктомии. Кроме того, авторы исследования отметили, что однократная антибиотикопрофилактика с применением цефтриаксона и орнидазола сокращает расходы и экономит рабочее время медперсонала.

В исследовании швейцарских авторов (W. Schweizer, H. Striffeler et al., 1994) сравнивали однократную профилактику антибиотиками с коротким периодом полувыведения (цефазолин, метронидазол и клиндамицин) и пролонгированным действием (орнидазол, цефтриаксон). Всего рандомизировали 429 пациентов. У 210 были запланированы операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. 102 из них назначали цефтриаксон, 103 пациента получали цефазолин (период полувыведения цефтриаксона – 8 ч, цефазолина – 2 ч). У 117 пациентов выполнялись операции на нижних отделах ЖКТ, поэтому к цефалоспорины добавлялся антианаэробный антибиотик. 50 пациентов получали цефтриаксон и орнидазол, 55 – цефазолин и метронидазол. Период полувыведения орнидазола – 13 ч, метронидазола – 8 ч. Из 102 пациентов с аппендицитом 40 перед операцией получали орнидазол, 42 – клиндамицин. Группы пациентов были хорошо сбалансированы по возрасту, полу и типам операций.

В результате среди пациентов, которые перенесли операции на верхних отделах ЖКТ, было зарегистрировано по одному случаю раневой инфекции в группах цефтриаксона и цефазолина. После операций на нижних отделах ЖКТ отмечено два случая инфекции в группе цефтриаксон+орнидазол и девять случаев в группе цефазолин+метронидазол (различия достоверны,  $p < 0,05$ ). После аппендэктомии зарегистрировано три случая инфекции в группе профилактики орнидазолом и четыре случая в группе клиндамицина. Частота инфекций других локализаций в послеоперационном периоде (пневмоний, инфекций мочевыводящих путей) не различалась между группами.

Таким образом, однократная предоперационная профилактика антибиотиками пролонгированного действия – орнидазолом и цефтриаксоном – в этом исследовании обеспечивала лучшие результаты по сравнению с цефазолином и метронидазолом у пациентов, перенесших операции на нижних отделах ЖКТ.

Авторы исследования отметили немаловажный факт: несмотря на то что протокол антибиотикопрофилактики препаратами с коротким периодом полувыведения предписывает вводить вторую дозу при длительности операции более 4 ч, почти в половине случаев врачи забывали об этом. При использовании орнидазола и цефтриаксона повторная доза не требуется, так как бактерицидные концентрации в тканях сохраняются до 24 ч.

Обсуждая профилактику хирургической инфекции, нельзя обойти вниманием проблему антибиотикорезистентности. В ближайшем будущем не предвидится появление принципиально новых антибиотиков, в то время как проблема нерационального применения существующих препаратов является актуальной во всем мире. Общей тенденцией современной антибиотикотерапии стало сокращение курса лечения с повышением суточной дозы для быстрого насыщения тканей препаратом и профилактики резистентности. Однократное введение орнидазола создает неблагоприятные условия для селекции антибиотикорезистентных штаммов возбудителей. В этом аспекте профилактика анаэробной хирургической инфекции одной дозой орнидазола является оптимальной.

Подготовил Дмитрий Молчанов



# Вирусный гепатит В: современное состояние

Многие проблемы современной медицины требуют междисциплинарного рассмотрения, и в их число, безусловно, входят вирусные гепатиты. Несмотря на успехи последних десятилетий в области иммунопрофилактики, разработки и внедрения новых противовирусных препаратов, некоторые аспекты оказания помощи больным гепатитом остаются в тени. На фоне актуализации гепатита С, что прослеживается по растущему числу публикаций в профессиональных и общественных изданиях Украины, проблема гепатита В отодвинута на второй план, хотя также входит в Государственную целевую программу профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов до 2016 года. Очевидно, назрела необходимость систематизировать украинский опыт здравоохранения по борьбе с этой социально значимой инфекцией, а также обозначить ориентиры для дальнейшей работы ученых и клиницистов по оптимизации скрининга, диагностики, лечения и диспансеризации с учетом современных научных представлений и передовой мировой практики. С этой целью на страницах тематического номера «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология» запланирована серия интервью в формате виртуального круглого стола с участием ведущих отечественных специалистов и представителей Министерства здравоохранения Украины.

Первым на предложение редакции откликнулся руководитель научного отдела вирусных гепатитов и СПИДа ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Валериевич Федорченко. С позиций инфекциониста и эпидемиолога он напомнил базовую информацию о вирусном гепатите В, актуализировал эпидемиологические аспекты и современные возможности противовирусной терапии.

## Сергей Валериевич, насколько актуальна для Украины в целом проблема вирусного гепатита В?

— В Украине вирусный гепатит В не является эндемичной инфекцией на всей ее территории. По данным Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского, при скрининговых обследованиях разовых доноров крови в возрасте от 18 до 35-40 лет HBs-антиген определяется примерно в 1% случаев. Для сравнения, у нашего южного соседа — в Молдове — процент серопозитивных образцов от разовых доноров крови составляет 8-12%. В странах Юго-Восточной Азии ВГВ считается эндемичной инфекцией. Если говорить о Европе, то эндемичными по ВГВ являются Турция, Греция, юг Италии, юг Испании, Албания, Румыния (8-12% серопозитивных).

## Напомните особенности течения вирусного гепатита В.

— Часть исследователей считает хронический ВГВ неизлечимой инфекцией, в отличие от хронического вирусного гепатита С, при котором современные схемы противовирусной терапии позволяют в зависимости от ряда факторов (генотипа вируса, степени фиброза печени и др.) достигать полного излечения у 45-80% инфицированных. Хронический ВГВ действительно хуже поддается лечению, чем ВГС. С другой стороны, острый гепатит В у иммунокомпетентных лиц в 85-90% случаев заканчивается полным выздоровлением. Больные переносят, как правило, желтушную форму острого ВГВ, полностью выздоравливают, после чего у них формируется пожизненный иммунитет к этой инфекции. И только у 10-15% заболевание трансформируется в хронический ВГВ, при котором вирус персистирует в клетках печени в интегративной форме с сохранением репликативной функции. В таких случаях добиться его освобождения от вируса очень сложно. Тем не менее в последнее десятилетие появились противовирусные препараты и режимы терапии, которые позволяют достигать полного выздоровления или остановить прогрессирование ВГВ.

## Оправдана ли вакцинация от ВГВ, и какова ее эффективность?

— В Украине проводится вакцинация против ВГВ, но учитывая тот факт, что

эта инфекция не является эндемичной, вакцинация существенным образом не влияет на заболеваемость в масштабах страны. Иммунизации в родильных домах подвергается всего 20-30% новорожденных, поэтому в украинской популяции не создается значимая иммунная прослойка населения. Вакцинация начинает оказывать влияние на эпидемический процесс, когда количество лиц с защитным титром антител (анти-HBs) превышает 90%.

С другой стороны, в Украине есть социальные группы, в которых распространение ВГВ значительно выше, чем в общей популяции. Это инъекционные потребители наркотиков, гомосексуалисты, работники коммерческого секса, ВИЧ-позитивные, больные, находящиеся на хроническом гемодиализе. По нашим данным, 10-15% ВИЧ-инфицированных также инфицированы ВГВ. Отдельные категории медицинских работников подвергаются риску заражения ВГВ, что связано с их профессиональной деятельностью: акушеры-гинекологи, оперирующие хирурги, трансфузиологи, анестезиологи, операционные сестры и др. В перечисленных группах вакцинация не только оправдана, но и необходима, и ее следует проводить как можно шире. Обязательно подлежат вакцинации новорожденные от HBs-позитивных матерей, члены семей, проживающие с больными ВГВ.

## Каким категориям больных показана противовирусная терапия ВГВ, и какие существуют режимы терапии?

— По опыту работы с пациентами, среди всех HBs-позитивных с хроническим гепатитом в противовирусной терапии нуждаются примерно 30-35%, поскольку у них существует высокая вероятность прогрессирования заболевания с эволюцией процесса в цирроз печени или первичную гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). У остальных 65-70% пациентов («здоровых» носителей HBsAg) при отсутствии клинико-лабораторных признаков поражения печени необходим регулярный лабораторный мониторинг (раз в 6 мес), поскольку в любой момент может произойти реактивация хронической инфекции, требующая решения вопроса о начале противовирусной терапии.

Существуют четкие лабораторные критерии назначения противовирусной терапии. Основные из них — активность АЛТ (биохимический маркер повреждения гепатоцитов), уровень вирусии ДНК HBV, гистологическая активность процесса и степень фиброза в печеночной паренхиме, по данным пункционной биопсии при морфологическом исследовании. Чем выше концентрация ДНК HBV в крови, тем более выражен воспалительно-некротический процесс в печени, высоки темпы прогрессирования заболевания, существенно

сокращаются сроки формирования цирроза печени и возрастает вероятность развития ГЦК.

В настоящее время существуют два класса препаратов, которые рекомендуются для лечения хронического ВГВ — пегилированные интерфероны (пегИФН) и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов. Продолжительность терапии пегилированными интерферонами ограничена — 24 мес. Сроки лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов зависят от промежуточных результатов лабораторных исследований. У части больных лечение проходит годами, иногда пожизненно.

Терапия пегилированными интерферонами предпочтительна у пациентов молодого возраста, без серьезной сопутствующей патологии, выраженного фиброза, которые планируют создание семьи, беременность. К сожалению, терапия пегИФН имеет ряд недостатков. Побочные эффекты снижают качество жизни пациентов, существует опасность развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунного тиреоидита, особенно у молодых женщин. Вместе с тем эти побочные эффекты легко выявляются лабораторными тестами, и их можно корректировать дополнительной терапией. Терапия пегИФН противопоказана лицам среднего и пожилого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, выраженный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность и др., а также пациентам с циррозом печени. У этой категории пациентов рекомендовано лечение ВГВ аналогами нуклеотидов/нуклеозидов. Это высокоэффективная терапия, обладающая минимальными побочными эффектами, которую проводят длительно, порой пожизненно.

## По каким критериям оценивается эффективность противовирусной терапии?

— Идеальным результатом терапии является излечение от ВГВ, то есть полное освобождение от вируса, но это не всегда возможно. Вероятность исчезновения HBsAg из сыворотки крови по истечении года на фоне терапии пегИФН или нуклеотидными/нуклеозидными аналогами примерно равна и составляет 2,5-3%. Эффекты терапии пегИФН не ограничиваются только периодом применения препарата, а длятся еще 1-3 года после завершения курса лечения. Стартовыми предикторами эффективности терапии пегИФН являются концентрация HBs-антигена в сыворотке крови, генотип HBV, активность АЛТ, в меньшей степени концентрация ДНК ВГВ, и в еще меньшей степени — полиморфизм гена IL-28 (этот критерий сейчас считается дискутабельным). Также эффективность терапии пегИФН различается в зависимости от наличия у пациента



С.В. Федорченко

HBs-позитивного или HBs-негативного варианта ВГВ. У HBs-положительных пациентов вероятность элиминации вируса значительно ниже.

Существуют промежуточные лабораторные критерии, через 3 и 6 мес от начала терапии пегИФН, позволяющие прогнозировать эффективность полного курса лечения, с высокой степенью вероятности оценки шансов на излечение (элиминация HBsAg, сероконверсия анти-HBs) или индукцию устойчивого вирусологического ответа (сероконверсия анти-HBs, уровень ДНК HBV <10<sup>4</sup> копий/мл, нормальная активность АЛТ). Если при оценке предикт-факторов в процессе лечения шансов на индукцию устойчивого вирусологического ответа или элиминацию HBsAg мало, терапию пегИФН целесообразно прекратить и рассмотреть вопрос о начале лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов.

Пациенты, которые хорошо отвечают на терапию пегИФН через 3 и 6 мес, имеют шансы 15-38% на полное освобождение от вируса. Они теряют HBsAg, а у части пациентов происходит сероконверсия HBsAg на антитела к HBs. У достаточно большого количества пациентов (60%) достигается устойчивый ответ: вирус остается в организме, но его концентрация настолько мала, что не обладает повреждающим действием на гепатоциты.

При терапии аналогами нуклеотидов/нуклеозидов не существует стартовых предикт-факторов, позволяющих оценить необходимую длительность терапии. Единственным критерием прекращения лечения является исчезновение HBsAg из сыворотки крови и сероконверсия HBs на анти-HBs. Но такое случается редко, примерно в 2,5-3% случаев.

Следует учитывать, что HBV может становиться устойчивым к действию нуклеотидных/нуклеозидных аналогов. Это происходит в результате мутации гена полимеразы в процессе лечения. Устойчивые штаммы вируса широко распространились в некоторых странах (Китай, Турция, Гонконг, Тайвань, Япония) после начала применения ламивудина (YMDD-мутация) на протяжении последних 10-15 лет (от 7 до 25% инфицированных). К счастью, среди украинских пациентов, которые раньше не получали терапию («наивные» пациенты), распространение штаммов HBV, резистентных к ламивудину (первичная резистентность), составляет меньше 1%. Однако существует проблема вторичной резистентности, когда вирус мутирует в процессе лечения нуклеотидными/нуклеозидными аналогами, что

# проблемы в Украине и ближайшие перспективы

приводит к необходимости замены одного препарата на другой. Мониторинг кинетики виремии ДНК HBV в процессе лечения или до его начала позволяет диагностировать мутации в гене полимерызы ДНК HBV.

**?** **Применяются ли комбинации препаратов интерферона и противовирусных препаратов прямого действия в лечении ВГВ?**

— Преимущества комбинированной терапии пегИФН и нуклеотидными/нуклеозидными аналогами над режимами монотерапии пегИФН не доказаны. Не так давно были опубликованы промежуточные результаты исследований, в которых комбинации тенофовира или энтекавира с пегИФН превосходили по эффективности монотерапию пегИФН. Однако убедительной доказательной базы пока не получено.

**?** **Врачи каких специальностей, по вашему мнению, имеют право заниматься диагностикой и лечением ВГВ, в том числе назначать противовирусную терапию, с учетом того, что это хроническое заболевание с множеством сопутствующих факторов?**

— На мой взгляд, и лечением, и наблюдением пациентов с вирусными гепатотропными инфекциями должны заниматься врачи-инфекционисты. Чтобы распространить необходимый объем современных знаний с охватом гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, врачей смежных специальностей, необходимо затратить большие организационные и финансовые ресурсы. Количество пациентов с ВГВ в Украине не настолько большое, чтобы была необходимость привлекать врачей разных специальностей. Если бы мы жили в эндемичном регионе, возможно, такая потребность возникла бы. По нашим данным, на 8-10 пациентов с хроническим ВГС приходится один с хроническим ВГВ. В 2010 г. среди разовых доноров крови хроническая HCV-инфекция диагностировалась в 3-3,5% случаев, а HBV-инфекция — в менее 1%. В группе ВИЧ-позитивных лиц у 10-15% в сыворотке крови выявлен HBsAg, а у 70-75% определен анти-HCV.

При ВГВ есть много клинических тонкостей ведения пациентов, понимание которых приходит лишь с опытом. Быстро освоить все эти нюансы гастроэнтерологам или терапевтам очень сложно. У них и без того высокая нагрузка в связи с широкой распространенностью хронических неинфекционных заболеваний. Я считаю, что задача врача — выявить и направить HBsAg-позитивного пациента в специализированное учреждение. Современные лабораторные методы диагностики и мониторинга эффективности терапии, а также пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием доступны в немногих лечебных учреждениях Украины. Это, как правило, специализированные гепатологические центры, кафедры инфекционных болезней медицинских университетов или университетов. Именно в таких центрах должны консультироваться все пациенты с выявленным ВГВ для решения вопроса о необходимости проведения противовирусной терапии и ее эффективности.

**?** **Существуют ли в Украине национальные рекомендации и стандарты (клинический протокол) по ВГВ? Если нет, то, на какие зарубежные рекомендации лучше ориентироваться врачам?**

— В Украине пока нет национального клинического протокола по лечению ВГВ, но он, безусловно, необходим как юридический документ, в соответствии с которым врач будет иметь основания назначать ту или иную схему лечения, проводить лабораторный мониторинг и изменять терапию при ее неэффективности. А пока такой протокол не разработан, целесообразно руководствоваться европейскими рекомендациями по лечению ВГВ с учетом сопоставимой эпидемиологической ситуации.

**?** **Проводится ли скрининг на ГЦК у пациентов с ВГВ?**

— Статистики заболеваемости ГЦК у нас нет, хотя мы плотно сотрудничаем с городским онкоцентром и Институтом рака, которые направляют к нам на консультацию пациентов с подозрением на первичный рак печени, ассоциированный с гепатотропными вирусными инфекциями. Могу сказать, что в этиологии развития ГЦК в Украине ведущую роль играет вирус гепатита С. Подавляющее большинство пациентов с первичным раком печени — это лица пожилого возраста с хроническим ВГС, выраженным фиброзом или циррозом печени. Роль ВГВ не столь значима.

**?** **Каковы особенности ведения больных с ВГВ и декомпенсированным циррозом печени?**

— В развитых странах радикальный метод лечения таких больных — ортотопическая трансплантация печени. Украина по количеству трансплантаций в силу разных причин занимает одно из последних мест в Европе. Операции выполняются лишь у небольшого числа нуждающихся в ней пациентов. Поэтому лечением больных с декомпенсированным циррозом печени вирусной этиологии должны заниматься и инфекционисты, и гастроэнтерологи.

У части больных ВГВ даже с выраженным фиброзом печени возможно существенно продлить жизнь и улучшить ее качество за счет применения нуклеотидных/нуклеозидных аналогов. С одной стороны, терапия этими препаратами эффективно подавляет репликацию вируса, с другой — они относительно редко вызывают серьезные побочные эффекты. Терапия пегилированными интерферонами противопоказана больным с HBV-ассоциированным циррозом, поскольку существует высокая вероятность развития угрожающих для жизни состояний и побочных эффектов. Как показали клинические исследования, у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом терапия пегИФН у 6,4% приводит к летальному исходу или декомпенсации заболевания, а у 40% вызывает опасные для жизни побочные эффекты.

**?** **Насколько часто встречаются микст-инфекции ВГВ и других вирусных гепатитов?**

— Это проблема, которой мы сейчас занимаемся. Среди смешанных вирусных инфекций чаще всего встречается ассоциация двух вирусных агентов HBV

и HCV. Хронический гепатит вирусной этиологии HBV/HCV обуславливает 70-72% всех микст-гепатитов, на втором месте — ассоциация HBV/HDV (5-10%) и на третьем — HCV/HDV (1-2%). В 2014 г. вышла наша монография по хроническому гепатиту дельта. Вирус гепатита дельта обнаруживается у пациентов с хроническим гепатитом В из центральных регионов Украины в 7-9% случаев. Для сравнения, в отдельных регионах Турции этиологическая роль хронического гепатита дельта в развитии фиброза и цирроза печени составляет 40-59%. Частота сочетанных гепатотропных вирусных инфекций выше на юге и востоке Украины — в Одесской, Николаевской, Донецкой и Луганской областях. Это связано с более широкой практикой парентерального употребления наркотиков.

**Президент Украинской ассоциации по изучению заболеваний печени, доктор медицинских наук, профессор Марина Борисовна Щербинина (г. Днепрпетровск), отвечая на те же вопросы, представила точку зрения гастроэнтеролога-гепатолога и обозначила ряд острых организационных проблем в сфере оказания помощи пациентам с вирусным гепатитом В.**

— С моей точки зрения, для нашей страны гепатит В (HBV) не менее актуален, чем гепатит С (HCV). Результат 1% выявления HBV при скрининге среди разовых доноров крови, а это здоровые молодые люди, не подозревающие об инфицировании, показывает, что HBV встречается не так уж и редко. Важность проблемы обозначена и тем, что наряду с вирусной инфекцией С HBV входит в Государственную целевую социальную программу профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов до 2016 года. Однако на практике HBV все более отодвигается в тень. Так, при утверждении Кабинетом Министров Украины указанной программы было подчеркнуто, что одной из составляющих ее успешности является знание и использование новых стандартов лечения инфекционных гепатитов. Программа стартовала в 2013 г., адаптированное руководство, основанное на доказательствах, «Вирусный гепатит С» и унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи взрослым и детям «Вирусный гепатит С» были утверждены МЗ Украины в апреле 2014 г., а вот аналогичные регламентирующие документы по HBV не появились до сих пор. Вирусный гепатит В значится только в разделе планируемых тем, обнародованных на сайте Департамента стандартизации медицинских услуг Государственного экспертного центра МЗ Украины. А по календарю приближается середина 2015 г., не за горами и финишный год программы.

На первый взгляд, вирусная инфекция В значительно реже переходит в хронический процесс (10-15%) по сравнению с HCV (75-85%). Однако при хроническом HCV мы говорим об эффективности лечения до 80% случаев, а вот противовирусная терапия хронического HBV редко приводит к элиминации вируса из организма. Пациенты с хроническим HBV имеют высокий риск различных по тяжести внепеченочных проявлений заболевания (поражения кожи, узелковый полиартериит,



М.Б. Щербинина

гломерулонефрит и др.), и, безу словно, цирроза печени и ГЦК.

Из других особенностей HBV мне хотелось бы подчеркнуть возможность реализации дополнительной инфекции гепатита дельта (HDV), который может существовать только при HBV, в виде коинфекции, когда оба вируса одновременно попадают в организм, или суперинфекции, когда дельта вирус наслаивается на уже существующий в организме хронический HBV. Такие варианты значительно ухудшают жизненный прогноз пациентов. Установлено, что при микст-инфекции HBV/HDV ГЦК развивается в три раза чаще, чем при моноинфекции HBV. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению хронического гепатита В (2012) в разделе «Нерешенные проблемы и дальнейшие задачи» одним из пунктов было указано: разработать эффективное и оптимальное лечение коинфекции HDV и HBV. Поэтому неслучайно микст-инфекции HBV/HDV находятся в центре внимания исследователей.

Что касается роли вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярного рака, необходимо отметить значительные изменения эпидемиологической картины ГЦК за последние три десятилетия. В странах Азии, в традиционно высокоэндемичном регионе по HBV, после массового введения вакцинации от гепатита В происходит снижение частоты ГЦК. В Европе и США за последние 20 лет, наоборот, обозначился рост частоты ГЦК в 1,5-2 раза за счет увеличения продолжительности жизни населения и быстрого распространения HCV-инфекции. В целом принято считать, что 75-80% всех ГЦК носят «вирусный» характер, причем 50-55% приходится все-таки на долю HBV-инфекции, а 25-30% — HCV-инфекции.

Канцерогенез при HBV- и HCV-инфекции имеет свои особенности. HBV является ДНК-содержащим вирусом, поэтому способен интегрироваться в хромосомную ДНК хозяина. В результате происходят дезорганизация и перестройка ДНК гепатоцитов, лежащие в основе развития опухоли. Развитие ГЦК при HCV-инфекции происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов на фоне цирротической трансформации печени (не менее чем в 97% случаев). При HBV-инфекции опухоль может возникнуть не только на фоне цирроза (это наблюдается примерно в 75% случаев), но и у больных хроническим HBV и даже при «неактивном носительстве HBsAg».

Продолжение на стр. 48.

## Вирусный гепатит В: современное состояние проблемы в Украине и ближайшие перспективы

Продолжение. Начало на стр. 46.

При скрининге ГЦК следует опираться на совместные рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени и Европейской организации по исследованию и лечению рака для клинической практики: лечение гепатоцеллюлярной карциномы (2012). Скрининг подразумевает периодическое обследование лиц из группы риска по определенному заболеванию. ГЦК относится к заболеваниям, которым скрининг показан самой их природой, так как группы риска — пациенты с вирусным гепатитом или другими заболеваниями печени — легко выявляются. В программы скрининга включают следующие категории пациентов: с циррозом печени, классы А и В по Child-Pugh; с циррозом печени, класс С по Child-Pugh, ожидающих трансплантации печени; с активным гепатитом В без цирроза или с ГЦК в семейном анамнезе; с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени F3.

Здесь мне хотелось бы особо отметить, что в качестве скринингового метода не используют  $\alpha$ -фетопротеин (АФП). Это наиболее широко используемый биомаркер ГЦК, который в основном определяют в диагностических целях, а не для скрининга. Это важно, поскольку ценность метода в диагностике не равна ценности в скрининге. Недостаточная ценность определения АФП в качестве скринингового метода имеет две причины. Во-первых, колебания уровня АФП у пациентов с циррозом могут быть следствием активации гепатита В или С, обострением основного заболевания печени, а также развитием ГЦК. Во-вторых, лишь небольшая часть опухолей (10–20%) на ранней стадии сопровождается повышенным сывороточным уровнем АФП.

К сожалению, в регламентирующих документах МЗ Украины, касающихся вирусного гепатита С, которые я уже упоминала выше, АФП обозначен как скрининговый маркер ГЦК с рекомендацией определения 1 раз в год. Это, безусловно, требует коррекции.

Из методов визуализации ГЦК наиболее широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако в условиях цирроза выявление ГЦК с помощью УЗИ затрудняется. Цирроз печени характеризуется наличием фиброзных перегородок и регенеративных узлов. Это создает пятнистую картину при УЗИ, затрудняющую выявление малых опухолей. Кроме того, успех УЗИ в ранней диагностике ГЦК во многом зависит от опыта выполняющего его специалиста и качества оборудования. В целом УЗИ характеризуется приемлемой диагностической точностью (чувствительность 58–89%, специфичность более 90%). Однако на ранней стадии ГЦК чувствительность УЗИ составляет всего 63%. В этом отношении перспективным является применение всех видов ультразвуковой эластографии, за исключением фиброскана. Доказано: чем ниже эластичность, тем более злокачественным является образование, что позволяет уже на этапе исследования предположить характер очага. Нет данных в пользу применения для скрининга мультidetекторной КТ или динамической МРТ. Практический опыт говорит о высокой частоте

ложноположительных результатов, требующих многочисленных уточняющих обследований, что влечет за собой большие затраты и экономически неэффективно.

Таким образом, скрининг ГЦК должен проводиться во всех группах риска с помощью абдоминального УЗИ каждые 6 мес. Меньший интервал между обследованиями (3–4 мес) в течение первого года рекомендуется в случаях выявления узла диаметром менее 1 см и после проведения резекции или локорегионарной терапии. У пациентов с циррозом и узлами диаметром более 2 см диагноз ГЦК можно поставить на основании типичной картины одного метода визуализации. При неопределенных или нетипичных данных диагноз следует подтвердить биопсией.

Наблюдение в динамике имеет большое значение для успеха скрининга ГЦК. Алгоритм действий в случае выявления патологии должен учитывать идеальную мишень для скрининга, то есть выявление ГЦК на очень ранней стадии (<2 см), когда возможно радикальное лечение с наибольшей вероятностью долгосрочного излечения. Это вполне осуществимо в условиях нашей страны и даже при использовании наиболее чувствительного метода. Ультразвуковую эластографию знают и активно используют в большинстве регионов Украины благодаря энтузиазму Олега Борисовича Дытника — внештатного ведущего специалиста МЗ Украины по ультразвуковой диагностике, президента Украинской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики. Учитывая сложившуюся ситуацию, для обозначения ряда медико-организационных вопросов по ГЦК назрела необходимость создания, подобно европейскому, соответствующего Национального руководства. И здесь первое слово за профессором Валерием Евгеньевичем Чешуком — внештатным ведущим специалистом МЗ Украины по онкологии.

Если же подойти к пациентам с хроническим HBV с позиции клинической эпидемиологической практики, они пожизненно являются очагами инфекции HBV и представляют определенную опасность для окружения. В то же время из всех гепатитов, имеющих склонность к хронизации, специфическая пассивно-активная иммунопрофилактика (специфический иммуноглобулин и вакцина) разработана только для HBV, при этом возможны различные варианты ее применения — экстренная профилактика в случае предполагаемого попадания в организм вируса В, например, при половом контакте с носителем вируса; вакцинация; профилактика гепатита В у детей, рожденных от матерей — носительниц вируса. Своевременно и правильно проведенные мероприятия имеют высокую эффективность (до 90%), и это разумно использовать для улучшения показателей здоровья населения.

Согласно рекомендациям ВОЗ с 1995 г. тотальная вакцинация населения против HBV была намечена только в гиперэндемичных регионах, а с 1997 г. — в остальных странах мира. Поскольку мы претендуем на то, чтобы называться европейским государством, и стремимся к соответствующим стандартам здравоохранения, нам

должен быть небезразличен опыт Европы в этом направлении. Давайте обратимся к практике вакцинации детей против HBV. Сегодня вакцинация только детей, рожденных от HBsAg-положительных матерей, проводится в 9 европейских странах, универсальная вакцинация новорожденных — в 28, а большинство стран Европы (44) практикуют вакцинацию детей раннего возраста, причем в 13 из них (Андорра, Австрия, Бельгия, Кипр, Чехия, Германия, Италия, Мальта, Монако, Нидерланды, Сан-Марино, Словакия, Швеция) вакцинация против HBV объединяется с вакцинацией от наиболее распространенных и опасных детских инфекций — дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции.

В Украине активная иммунизация против HBV включена в календарь детских профилактических прививок с 2000 г. и регламентируется приказом МЗ Украины с последними дополнениями в 2011 г. В нашей стране также предусмотрена стратегия иммунопрофилактики для определенных взрослых контингентов, среди которых — медицинские работники. В этой связи было бы полезно просить Центр медицинской статистики МЗ Украины совместно с заинтересованными структурами проанализировать и представить динамику распространенности и заболеваемости HBV в сопоставлении с уровнем проведения вакцинации и использованием специфических иммуноглобулинов против гепатита В за последние 20 лет. Кроме того, для обсуждения вопроса профилактики HBV было бы важно опубликовать информацию о том, какие вакцины и специфические иммуноглобулины против гепатита В зарегистрированы в Украине в настоящее время, их стоимость и доступность для населения, а также реальное воплощение в клинической практике иммунопрофилактики HBV. Без сомнения, эти вопросы неоднократно поднимались и заслушивались на коллегиях в МЗ Украины. Однако эта проблема настолько социально значима, что заслуживает широкого освещения в массовых изданиях, прежде всего, профессионального профиля, тем более что профилактика стоит на первом месте и в названии, и в цели Государственной целевой программы по гепатитам. Думаю, Центр медицинской статистики МЗ Украины без труда предоставит эти материалы, и мы сможем оперировать конкретными цифрами, обсуждая вопросы целесообразности и эффективности пассивной и активной иммунопрофилактики против HBV.

На вопрос, кто имеет право заниматься диагностикой и лечением хронических вирусных гепатитов, нет однозначного ответа. Согласно все тем же регламентирующим документам по HCV в подразделе «3.1.3.Б. Лечение хронического HCV» отмечено, что противовирусное лечение HCV назначается инфекционистом. К необходимым действиям других врачей отнесено «способствовать выполнению пациентом всех рекомендаций специалиста». А далее указано, что, кроме назначения лечения, все другие вопросы наблюдения пациента (объяснение особенностей антивирусного лечения, клинический мониторинг действия препаратов, коррекция осложнений и сопутствующей патологии в течение периода лечения и т.п.) возложены на врачей других специальностей. Возможно ли назначать лечение отдельно от последующего наблюдения? Если описать на утвержденный протокол, одни врачи назначают лечение, другие — отвечают за его эффективность и безопасность. При этом не определена роль гастроэнтерологов, которые обычно курируют эту категорию больных. Инфекционных

отделений, где были бы сосредоточены больные с хроническими гепатитами В и С, не существует, поскольку это хронические, а не острые инфекционные заболевания. Такие отделения не могут существовать как инфекционные. И медицинский персонал, работающий с этим контингентом, именно потому, что это хронические инфекции, не имеет права на соответствующую «инфекционную» надбавку к заработной плате.

Более того, следует заметить, что Украина, оказывающая, единственная страна в мире, где гастроэнтерологи фактически отлучаются от лечения больных хроническими вирусными гепатитами. В подавляющем большинстве стран лечением таких пациентов занимаются терапевты (интернисты), которые специализируются в области гастроэнтерологии и гепатологии. Инфекционисты привлечены к ведению больных острыми гепатитами, их знание и квалификация играют свою роль именно в таких случаях.

Современная концепция разных уровней медицинской помощи предусматривает необходимость высокоспециализированной медицинской помощи, которая должна предоставляться специалистами, имеющими наибольший опыт и знания для лечения того или другого заболевания (для хронических гепатитов это гастроэнтерологи). Эти вопросы были подняты врачами на заседании Украинской ассоциации по изучению заболеваний печени в конце ноября прошлого года. Согласно принятой на заседании резолюции соответствующее письмо было направлено в МЗ Украины. Но никаких разъяснений до сих пор не получено.

Цель Государственной программы по вирусным гепатитам — обеспечение доступа различным слоям населения к профилактике, диагностике и лечению вирусных гепатитов В и С в Украине для стабилизации эпидемиологической ситуации, снижения уровня заболеваемости, инвалидности и смертности, увеличения продолжительности и повышения качества жизни больных. Для результативности действия программы запланированы масштабные мероприятия, среди них внесение изменений в медико-технические документы, усовершенствование механизмов оказания медицинской помощи больным вирусными гепатитами В и С, обеспечение научного обоснования программы, доработка системы учета больных вирусными гепатитами, улучшение материально-технической базы медицинских учреждений, которые осуществляют диагностику и лечение вирусных гепатитов В и С.

Возможно, для реального достижения цели этой программы и обеспечения вне этой программы таких же высоких позиций, касающихся других хронических заболеваний печени, в Украине необходимо юридически ввести специальность «Гепатология» с созданием специализированных гепатологических центров. Это позволило бы упорядочить реализацию предоставления медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями печени в целом.

**Приглашаем всех заинтересованных специалистов и организаторов здравоохранения присоединиться к дальнейшему обсуждению проблемы вирусных гепатитов. Серия интервью и комментариев будет продолжена в июньском тематическом номере. Возможно, ваше активное участие в дискуссии приблизит решение насущных проблем. Для связи с редакцией воспользуйтесь анкетой читателя или контактами, предоставленными в выходных данных этого номера.**

Подготовил Дмитрий Молчанов



# Применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении вирусных гепатитов: веские аргументы «за»

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – это уникальный гепатопротектор с антихолестатическим, антиапоптотическим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием. Эти свойства УДХК могут служить основанием для ее назначения у пациентов с хроническими вирусными гепатитами при наличии противопоказаний к проведению противовирусной терапии, а также отягощающих факторов, таких как метаболический синдром, холестаз, алкогольное поражение печени.**

Клинические исследования применения УДХК при хронических вирусных гепатитах В и С проводят с 1980-х годов. УДХК назначали как в комбинации с препаратами интерферона-альфа, так и для длительного лечения больных, у которых монотерапия препаратами интерферона была неэффективной. Доказано, что комбинация интерферона и УДХК, в отличие от монотерапии интерфероном-альфа или плацебо, за более короткий срок улучшает биохимические показатели и снижает активность воспалительных процессов в печени (T.L. Wright, 1992; M.G. Mutchnick, 1994).

Появление пегилированных интерферонов и успешная разработка новых противовирусных препаратов (рибавирин, ингибиторы протеаз) на некоторое время отодвинули на второй план исследования по вспомогательной терапии у данной категории пациентов. Однако сегодня известно, что достижению стойкого вирусологического ответа при вирусном гепатите С препятствует множество факторов как со стороны самого вируса (генотип 1 является наиболее устойчивым), так и со стороны пациента (метаболический синдром, жировой гепатоз, холестаз и др.). Более того, противовирусную терапию с интерферонами многие больные не переносят из-за выраженных побочных эффектов, и ее приходится прекратить. Поэтому частота полного излечения все еще остается неудовлетворительной, сохраняется высокий риск рецидива инфекции. Хронический гепатит В является трудноураваемой инфекцией, при которой полная эрадикация вируса достигается редко, поэтому всегда актуален поиск новых подходов и лекарств, улучшающих состояние печени и поддерживающих ее функции. По мере расшифровки тонких внутриклеточных механизмов действия УДХК (терапевтический потенциал этой уникальной молекулы до конца не раскрыт) появлялись новые данные в пользу ее применения в лечении вирусных гепатитов.

Уже в XXI веке клинические исследования гепатопротекторных свойств УДХК продолжились – в основном в Японии, где большинство случаев вирусного гепатита С вызвано вирусом генотипа 1b, устойчивого к стандартной терапии ИФН и рибавирином. В 2007 г. в авторитетном журнале Gut были опубликованы результаты рандомизированного исследования M. Omata et al., в котором 24-недельный курс лечения УДХК у больных хроническим гепатитом С, в том числе неотвечников на предыдущую противовирусную терапию, приводил к достоверному улучшению биохимических печеночных тестов независимо от вирусной нагрузки. 596 пациентов рандомизировали для приема УДХК в дозах 150, 600 или 900 мг/сут. Исходно повышенные уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) дозозависимо снижались (АЛТ на 15-36%; АСТ на 13-30%; ГГТП на 22-50%) начиная с четвертой недели, в дальнейшем показатели оставались стабильными до окончания наблюдения. Хотя динамика уровня трансаминаз не различалась между группами 600 и 900 мг УДХК, концентрация ГГТП достоверно больше снижалась у пациентов, которые получали суточную дозу 900 мг. Исследователи сделали вывод, что доза УДХК 600 мг/сут является оптимальной для больных хроническим вирусным гепатитом С, а дозу 900 мг/сут можно назначать без ухудшения переносимости пациентам

с преобладающими нарушениями оттока желчи.

В большинстве опубликованных исследований УДХК при вирусных гепатитах назначали курсом 24 нед, но, по данным ряда авторов, длительность терапии 12-24 мес также является безопасной и хорошо переносится пациентами (A.F. Attili et al., 1994; M. Yagura et al. 1999; F. Lirussi et al. 1999). M. Omata и соавт. продлили терапию УДХК в дозе 600-900 мг/сут до 104 нед у 247 больных. В течение всего этого срока удавалось контролировать уровни печеночных трансаминаз и ГГТП. Ответ на терапию УДХК в этом и других исследованиях не зависел от генотипа вируса или вирусной нагрузки.

Комментируя выводы японских авторов в том же номере журнала Gut, французские гепатологи R. Poupon и L. Serfaty поделились собственным опытом применения УДХК у пациентов с хроническим гепатитом С. По их наблюдениям, дозы до 20 мг/кг массы тела в сутки, принимаемые длительно и постоянно (до 5 лет и более), хорошо переносятся и обеспечивают стабильную нормализацию биохимических показателей.

Возникает закономерный вопрос: какое прогностическое значение имеет нормализация печеночных проб на фоне приема УДХК у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, если эрадикация вируса не достигнута? Другими словами, влияет ли терапия УДХК на исход гепатита, риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦ)?

Хорошо известно, что эрадикация вируса замедляет или останавливает прогрессирование фиброза и снижает риск развития ГЦ. Поэтому возможность противовирусной терапии следует рассмотреть у всех пациентов, которым она показана. Вместе с тем польза от продолжения терапии интерферонами у больных без вирусологического ответа не доказана. Препараты интерферона у неотвечников с гепатитом С не замедляют прогрессирование фиброза в цирроз и не предотвращают развитие ГЦ по данным рандомизированного исследования L. Fartoux (2007). Однако по результатам некоторых ретроспективных исследований, у пациентов с биохимическим ответом (снижением уровня трансаминаз) продолжение терапии интерфероном все-таки замедляло процессы фиброза и уменьшало частоту случаев ГЦ (H. Y. Oshida et al., 1999). Повышение уровня трансаминаз является фактором риска прогрессирования фиброза печени (P. Mathurin et al., 1998; K. Tago et al., 2002). Уровень трансаминаз в анализе крови отражает активность печеночного воспаления, которое стимулирует фиброгенез или даже канцерогенез через модуляцию фактора NF-κB. Следовательно, можно ожидать, что нормализация трансаминаз под действием УДХК улучшает исход гепатита.

В двух контролируемых исследованиях (A.F. Attili et al., 1994; R.E. Poupon et al., 2000) не наблюдалось достоверного замедления фиброгенеза на фоне приема УДХК, однако причиной нейтральных результатов мог быть короткий интервал между двумя биопсиями печени. В исследовании с участием 102 пациентов с гепатитом С и стадией цирроза А по Чайлд-Пью К. Tago et al. (2005) показали, что терапия УДХК в средней дозе 473,7±183,0 мг/сут длительно 37,3±15,9 мес достоверно уменьшает

кумулятивный риск развития ГЦ за 5 лет: 17,9% (10 из 56 обследованных) по сравнению с 39,1% (18 из 46 пациентов) в группе контроля (p=0,025). Результаты этого исследования подтверждают, что УДХК может защитить пациентов с хроническим вирусным гепатитом С от развития рака печени.

Какие именно эффекты УДХК влияют на канцерогенез, остается предметом дискуссий, поскольку в этом исследовании не подтвердилась связь между снижением уровня трансаминаз и уменьшением риска развития ГЦ. Известно, что при регулярном пероральном приеме УДХК защищает холангиоциты и гепатоциты от токсичных гидрофобных желчных кислот, вытесняя их из энтерогепатической рециркуляции. Но поскольку холестаз – нечастое явление при вирусных гепатитах, механизмы сдерживающего влияния УДХК на фиброгенез и канцерогенез, по-видимому, больше связаны с ее антиапоптотическим эффектом, нежели с антагонизмом к токсичным желчным кислотам.

В многочисленных экспериментах показано, что УДХК, взаимодействуя с ядерными транскрипционными факторами гепатоцитов, блокирует патологический каскад медиаторов, запускающих апоптоз (M.L. Balmer et al., 2009). Устраняя или частично нейтрализуя этот важнейший механизм прогрессирования поражения печени при хроническом гепатите С,

терапия с применением УДХК сдерживает процессы фиброза, что является мерой профилактики ГЦ и одной из главных долгосрочных целей лечения.

Клинически подтвержденная способность УДХК оптимизировать углеводно-липидный обмен за счет влияния на состав желчи, всасывание жиров в кишечнике и синтез триглицеридов и холестерина обостряет ее назначение пациентам с вирусными гепатитами на фоне метаболического синдрома и стеатоза печени (V. Ratziu, 2011). Ожирение, гипергликемия и стеатоз существенно снижают эффективность противовирусной терапии препаратами интерферона, а устранение этих факторов до начала приема противовирусных лекарственных средств повышает шансы на эрадикацию вируса (С.В. Федорченко, 2013). Наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз, например, у больных со смешанной алкогольно-вирусной этиологией гепатита, также является показанием для включения УДХК в схемы терапии.

Таким образом, длительный прием УДХК может стать хорошей альтернативой для пациентов с хроническими вирусными гепатитами, которые не являются кандидатами на проведение современной противовирусной терапии или не переносят ее. А у больных с дополнительными факторами риска назначение УДХК способствует эффективной коррекции последних, создавая условия для действия противовирусных препаратов и повышая шансы на излечение.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3

## УРСОЛИВ

Урсодезоксихолевая кислота

капсулы 250 мг №50

Эффективное дополнение к комплексной терапии вирусных гепатитов

Урсолив — родом из Италии!

Информация для врачей и работников здравоохранения

Стеатогепатит

Холестериновые камни

Рефлюкс-гастрит



МЕГА We care

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО «МЕГА ЛАЙФСАЙНСІЗ ПАБЛІК КОМПАНІ ЛІМІТЕД» В УКРАЇНІ:  
03035, г. Київ, Соломенська пл. 2, офіс 100  
Тел.: (044)248-80-16, тел./факс: (044)537-01-60  
Інформація для лікарів для використання у професійній діяльності

## Нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка

**Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редко встречающиеся новообразования, интерес к которым не ослабевает с 1902 г., когда они были выделены в отдельную группу немецким патологоанатомом Обендорфером [1].**

В литературе и клинической практике в качестве определения для НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до сих пор используют несколько синонимов. Обендорфер для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением предложил название «карциноид» [1]. В 2000 г. его заменили определением «эндокринная опухоль» (ВОЗ). В настоящее время термин «карциноид» применяют только для нейроэндокринных новообразований легких. Наиболее распространенные в современной литературе термины «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринная карцинома» базируются на том факте, что у всех эндокринных (нейроэндокринных) клеток есть общие иммунофенотипические особенности [2].

По результатам проведенного в США в течение 1973–2004 гг. анализа заболеваемости у более 35 тыс. пациентов с разными НЭО, зарегистрированными в базе данных SEER по кодам ICD-0-3, выяснилось много нового. Авторы работы отметили достоверный рост заболеваемости с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 тыс. населения в 2004 г. Анализ показал статистически значимое увеличение заболеваемости за весь период для всех локализаций первичной опухоли. Возможно, это связано с постепенным улучшением качества диагностики, особенно эндоскопического обследования, что позволило более подробно документировать НЭО различной локализации.

Не было выявлено значимых различий в заболеваемости мужчин и женщин. У последних более часто отмечалась склонность к возникновению первичной НЭО в легких, желудке, аппендиксе или слепой кишке, тогда как у мужчин чаще поражались тимус, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, тощая, подвздошная или прямая кишка. Однако локализация первичной опухоли значительно отличалась в зависимости от возраста пациента [3].

К сожалению, на сегодняшний день в Украине нет статистических данных по заболеваемости НЭО, поэтому анализ результатов лечения этих больных и разработка диагностического алгоритма вызывают определенные трудности.

Клинически НЭО червеобразного отростка может быть как функционирующей, так и не функционирующей — эти опухоли составляют 15–30% случаев [4–6].

Функционирующие НЭО проявляются карциноидным синдромом.

Надо отметить, что цианоз или покраснение кожи лица и шеи часто является первым, а иногда единственным симптомом заболевания. Эту «маску» у женщин чаще всего принимают за климактерические приливы, особенно если учесть, что частота заболеваемости НЭО увеличивается после 50 лет. Также жалобы могут расцениваться как вегетативные реакции при неврозах или нейроциркуляторной дистонии, что отодвигает сроки распознавания заболевания [4–6].

Абдоминальные проявления (схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота,

диарея) напрямую обусловлены влиянием на моторику ЖКТ серотонина, однако конкурирующими причинами могут быть ишемия кишки, раздражение брыжейки, явления непроходимости, как и в случае с нефункционирующей НЭО. Физикальное обследование на поздних стадиях заболевания может выявить наличие пальпируемой опухоли в брюшной полости, изменения периферических регионарных лимфоузлов [4–6].

Необходимо особо остановиться на сердечно-сосудистой симптоматике карциноидного синдрома, которая характеризуется тахикардией, болями в области сердца, повышением артериального давления (АД). Эти жалобы очень часто встречаются в повседневной практике терапевта и кардиолога, и на рутинном приеме достаточно трудно заподозрить у пациента карциноидную опухоль, а не более частую и известную клиницистам сердечно-сосудистую патологию.

Высокие концентрации циркулирующих биологически активных аминов и пептидных гормонов не могут не затронуть функции высшей нервной деятельности, и, действительно, у пациентов с НЭО часто фиксируются расстройства нервно-психического статуса [4–6].

Тяжелым проявлением НЭО является карциноидный криз. Он характеризуется интенсивно выраженными признаками: нарушениями ЦНС вплоть до потери сознания и комы, сердечно-сосудистыми расстройствами, включающими аритмию, артериальную гипертензию или гипотензию [4–6].

НЭО червеобразного отростка среди всех НЭО занимает особое место. Частота постановки этого диагноза составляет 0,15 случая на 100 тыс. населения в год. Болеют преимущественно женщины. Средний возраст больных — 40–50 лет. НЭО червеобразного отростка выявляются, как правило, случайно, во время аппендэктомии (каждый 3–5-й случай на 1 тыс. аппендэктомий). Пятилетняя выживаемость при местнораспространенном новообразовании составляет 85–100%, при распространенной форме — 25% [7].

Исходя из этих данных можно сделать вывод: НЭО червеобразного отростка размерами менее 1 см, без распространения в мезоаппендикулярную область, с четкими контурами, даже после простой аппендэктомии не рецидивируют, в то время как в отношении опухолей более 2 см, с инвазией в мезоаппендикулярную область, существует большой риск развития рецидивов после простой аппендэктомии — требуется проводить правостороннюю гемиколэктомию [7].

Мы приводим клинический случай больной в возрасте 65 лет с диагнозом «НЭО червеобразного отростка». В клинике выполнено хирургическое лечение данной пациентки. Больная была социально адаптирована.

### Клинический случай

Пациентка Л., 65 лет, поступила в проктологическое отделение КУ «ХГКБ им. Е.Е. Карабелеша» 19.12.2014 г. с жалобами на боли в правой подвздошной

области (в проекции слепой кишки), запоры — в течение 3–4 дней, приливы с гиперемией кожи лица и шеи 2 раза в неделю.

**Anamnesis morbi:** В 2007 г. пациентка находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении; по данным эпикриза, при пальпации в правой подвздошной области выявлялась плотноэластической консистенции слепая кишка, а по данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП), в правой подвздошной области — гипоехогенное образование 3,3×1,3 см.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что на то время НЭО имела место и медленно развивалась.

Со слов пациентки, 2–3 раза в неделю у нее наблюдались «приливы» с гиперемией кожи лица, которые она связывала с последствием перенесенной в 1994 г. операции (надвлагалищной ампутации матки с придатками).

Пациентка не обращалась к докторам вплоть до появления у нее в 2014 г. выделений из влагалища. Гинеколог направила больную на УЗИ органов малого таза (ОМТ), где в проекции червеобразного отростка был выявлен фрагмент кишки размером 3,9×1,9 см с утолщенными стенками, частичной потерей физиологической слоистости, пузырьками воздуха в просвете. Вероятнее всего, описанное образование является мукоцеле червеобразного отростка.

После УЗИ пациентку проконсультировал хирург, который исключил острый аппендицит и направил больную на консультацию к проктологу.

На осмотре у проктолога 11.12.2014 г.: в проекции аппендикса на УЗИ ОБП выявлены патологические изменения (см. описание выше). По данным фиброколоноскопии 10.12.2014 г. — за илеоцекальным клапаном нечетко определяется локальное выпячивание стенки за счет сдавливания извне. Слизистая в области площадки устья червеобразного отростка не изменена.

В анамнезе — экстирпация матки с придатками по поводу миомы 20 лет назад и холецистэктомия. Жалобы на приливы в течение 20 лет, боли в правой подвздошной области примерно 1 год. Общий анализ крови: Нb — 130 г/л, СОЭ — 7 мм. В правой подвздошной области пальпируется плотное, умеренно болезненное образование, бугристое, ограничено подвижное, размерами 4,0×5,0 см. Можно предположить наличие патологии червеобразного отростка, включая НЭО. Показано: осмотр через 1 нед; при сохранении жалоб — оперативное лечение.

18.12.2014 г. Пациентка обратилась повторно с теми же жалобами. Показана госпитализация, оперативное лечение после дообследования с повторным УЗИ ОБП — осмотр тканей вокруг подвздошных сосудов, мочеточника, забрюшинного пространства.

19.12.2014 г. Госпитализирована в проктологическое отделение для дообследования и оперативного лечения с диагнозом: «Объемное образование правой подвздошной области; НЭО червеобразного отростка?».

В anamnesis vitae обращает на себя внимание тот факт, что менопауза у пациентки имеет место 20 лет. Сестра и мать умерли от рака грудной железы.

**При поступлении:** масса тела — 59 кг, рост — 155 см. Общее состояние удовлетворительное. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 70 уд/мин. Кожа и видимые слизистые бледно-розового цвета, без высыпаний, чистые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

**Status localis:** В правой подвздошной области при глубокой пальпации определяется бугристая опухоль 4×5 см малоподвижная, с нечеткими контурами, плотной консистенции.

**Клинический диагноз:** объемное образование правой подвздошной области; НЭО червеобразного отростка?

**Лабораторно-инструментальные исследования** провели по стандарту. Из особенностей нужно отметить следующие.

**УЗИ ОБП совместно с лечащим врачом от 22.12.2014 г.** В проекции правой подвздошной области выявлено новообразование овальной формы с неровным контуром размерами до 3,5×1,5 см низкой эхогенности и умеренной локальной болезненности, вероятно, расположенное вне просвета кишечника (детализация затруднена).

Данные клинично-инструментального обследования не позволяют произвести 100% верификацию заболевания. Показано оперативное лечение, объем которого будет определен после ревизии ОБП.

После подготовки пациентке 24.12.2014 г. выполнена операция — резекция илеоцекального угла кишечника с илеоасцендоанастомозом «конец в конец», рассечение спаек.

В брюшной полости массивный плоскостной спаечный процесс. При ревизии выявлено опухолевидное образование в илеоцекальном углу кишечника, точнее, в его брыжейке при отсутствии червеобразного отростка с деформацией купола слепой кишки в месте его основания. Опухоль бугристая, костной плотности размерами 5,0×1,5 см, интимно сращена с брыжейкой терминального отдела подвздошной кишки. Сам отросток визуально не определяется, расположен за слепой и восходящей кишкой в брыжейке. Выделить его из сращения без нарушения кровоснабжения подвздошной кишки нельзя. Состояние расценено как хронический аппендикулярный инфильтрат с оссификацией червеобразного отростка. В отношении НЭО отростка есть большие сомнения. Из-за нарушения проходимости в илеоцекальном клапане и наличия до конца неясной этиологии измененного червеобразного отростка была выполнена резекция илеоцекального угла кишечника с удалением 15 см подвздошной кишки и ее брыжейки, слепой и восходящей кишки с перевязкой подвздошно-ободочных сосудов и наложением асцендоилоанастомоза конец в конец. Прокладимость анастомоза хорошая.

Перитонизация. Произведены туалет брюшной полости и послойное ушивание раны наглухо.

**Макропрепарат (описание).** 1. Илеоцекальный угол: 7 см подвздошной кишки, 6 см слепой — с червеобразным отростком. Червеобразный отросток представляет собой конгломерат, спаянный с брыжейкой толстой кишки, на разрезе с участком костной плотности, на разрезе просвет облитерирован, стенка



Рис. 1. Макропрепарат

неравномерно утолщена, с участками кальциноза. В подлежащей жировой ткани – округлое образование без границ диаметром 1,5 см. Остальные стенки толстой кишки и тонкой кишки без особенностей + прилежащая жировая клетчатка.

2. Серо-желтый фрагмент 2x1,5 см, на разрезе среди жировой клетчатки отмечается белесоватый фрагмент размером 1 см в диаметре – лимфоузел (?) (рис. 1).

Гистологическое исследование материала № 1896 от 25.12.2014 г.:

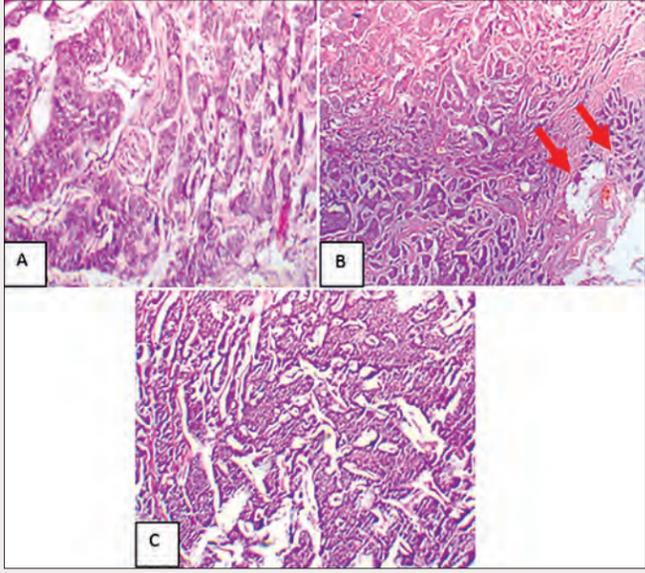


Рис. 2. Морфологическое исследование биопсийного материала

- А. Карциноид толстой кишки: гнездовые скопления имеют типичный внешний вид эндокринных, маленьких округлых клеток с круглым ядром.
- В. Карциноид толстой кишки: инвазии опухоли в прилежащую жировую ткань (указано стрелками).
- С. Карциноид толстой кишки: тубулярные и трабекулярные участки, солидные поля.

Злокачественный карциноид червеобразного отростка с ростом опухоли в прилежащую жировую ткань, участки кальциноза. № 1894,4 – Контрольные полоски без признаков опухолевого роста. № 1895,2 – Лимфатический узел с метастазом злокачественного карциноида.

Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения пациентки произведено иммуногистохимическое исследование гистопрепаратов в ООД (маркеры хромогранин А и синаптофизин, маркер пролиферации Ki-67).

Иммуногистохимическое исследование материала № 11 от 26.01.2015 г.: Chromogranin A (SP 6) – положительная реакция, synaptophysin (SP 11) – положительная реакция, Ki 67 (SP6) – менее 2%.

С учетом морфологической картины и результатов иммуногистохимического исследования опухолевая ткань соответствует НЭО червеобразного отростка с низким потенциалом злокачественности G1.

На 12-е сутки сняты швы. Заживление первичным натяжением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Больной даны рекомендации по дальнейшему наблюдению (специальное лечение не показано).

**Заключение**

1. НЭО червеобразного отростка занимают первое место по частоте (80%) среди всех НЭО ЖКТ.

2. Первичные карциноиды клинически проявляются лишь в 5-10% случаев, при метастазах в печень карциноидный синдром отмечается у 40-45% (до 95%) пациентов, в 50% случаев при поражении гонад, в 20% – при локализации в поджелудочной железе, у 20-30% больных с илеоюнальной локализацией опухоли, у 5% – с карциноидом легких.

3. Предварительный диагноз НЭО может быть поставлен на основании клинической картины и обычного гистологического исследования, а окончательная верификация проводится при помощи иммуногистохимического исследования.

4. При постановке диагноза, выборе алгоритма лечения нужно руководствоваться Клиническими рекомендациями ESMO по диагностике, лечению и наблюдению пациентов при нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолях.

5. В обязательном порядке нужно проводить лекции для врачей по НЭО для большей онконастороженности при данной патологии.

В Украине существует много проблем, связанных с диагностикой и лечением НЭО. Прежде всего это отсутствие национального регистра по учету НЭО или хотя бы приблизительных данных о распространенности патологии. В настоящее время нейроэндокринный рак включен в общую статистику злокачественных новообразований по органной принадлежности. Другими словами, в национальном регистре злокачественных опухолей нет диагноза «нейроэндокринная опухоль». Такое положение препятствует распространению знаний о НЭО среди врачей-онкологов в регионах. Также отсутствуют образовательные программы по патоморфологической, рентгенологической диагностике и терапии НЭО. Большинство патологоанатомических и биохимических лабораторий не располагают возможностями для диагностики НЭО, поэтому об опыте лечения вообще говорить не приходится. Новые препараты, эффективность которых при НЭО была доказана в международных клинических исследованиях, длительное время проходят регистрацию в Украине, что также ограничивает возможности терапии НЭО на современном уровне.

**Литература**

1. Obendorf S. Karzinoide tumoren des dunnd arms // Frankf. Z. Pathol. 1907. Vol. 1. P. 425-429.
2. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 2010; 17: 909-918.
3. Yao J.-C. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States / J.-C. Yao, M. Hassan, A. Phan et al. // J Clin Oncol 2008. – 26. – P. 3063-3072.
4. Barakat M.T. Neuroendocrine tumors. / M.T. Barakat, K. Meeran, S.R. Bloom // Endocrin. Relat. Cancer. – 2004. – 11. – P. 1-18.
5. Jensen R.T. Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome / R.T. Jensen, J.M. Doherty // Cancer: Principles and Practice of Oncology – 2000. – Ch. 38.6.
6. Kulke M.H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease / M.H. Kulke // Cancer Treat. Rev. – 2003. – Vol. 29. – P. 363-370.
7. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas – 143-152 c.

**ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!**

Здоров'я України

**Шановні читачі!**

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

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

Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 200,00 грн

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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

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

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

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

# Відтенець у пацієнті



Жовчогінний засіб, якому довіряють\*

## АЛОХОЛ Р.п. МОЗ України № UA/2355/01/01

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

\*Лідер продажу в упаковках в АТС класі А05А в 2013р., згідно даних "PharmXplorer"/"Фармстандарт"

**Склад:** 1 таблетка містить жовчі сухої – 80 мг, порошку часнику сушеного – 40 мг, листя кропиви подрібненого – 5 мг, вугілля активованого – 25 мг.

**Показання для застосування.** У складі комплексного лікування: хронічного холециститу; дискінезії жовчного міхура; постхолецистектомічного синдрому; атонічного запору; неускладненого холестерозу жовчного міхура. **Має протипоказання.** Перед застосуванням обов'язково проконсультуватися з лікарем та прочитати інструкцію.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Упаковка.** По 5 блістерів у паці, по 10 таблеток у блістері; по 10 або 50 таблеток у блістері.

БХФЗ  **bcpp**  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)

ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ»  
03680, м. Київ, вул. Миру, 17  
(044) 204-41-23 (консультації)  
(044) 406-03-08 (аптека)

# ЛИВОЛИН

Фарме



## Тройная защита печени

в мягкой неразъемной  
желатиновой капсуле

Информация для врачей  
и работников здравоохранения



We care

# Мембранопротекция препаратами фосфолипидов при неалкогольной жировой болезни печени: больше чем вспомогательная терапия

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — широко распространенное заболевание, которое характеризуется макровезикулярным стеатозом печени, возникающим вследствие нарушений углеводно-липидного обмена при отсутствии злоупотребления алкоголем. Специфическое лечение до настоящего времени не разработано, а традиционные подходы к коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе жировой дистрофии печени, не всегда эффективны. Поэтому сохраняется интерес исследователей и клиницистов к альтернативным средствам терапии, таким как фосфолипидные гепатопротекторы.**

## НАЖБП — болезнь цивилизации

Развитие НАЖБП напрямую связано с метаболическим синдромом, который характеризуется наличием ожирения по центральному типу, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа или нарушениями толерантности к глюкозе, а также дислипидемии. Более 80% пациентов с метаболическим синдромом страдают НАЖБП, а у более чем 90% больных НАЖБП определяется резистентность к инсулину. Частота развития НАЖБП напрямую связана со степенью ожирения. Стеатоз печени присутствует у более чем 80% лиц с индексом массы тела более 35 (М.Б. Щербинина, 2014). Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома, одну из болезней цивилизации, которая получила широкое распространение в связи с преобладанием углеводно-жирового рациона питания и гиподинамией современного урбанизированного населения.

Спектр выраженности НАЖБП — от очагового стеатоза до активного прогрессирующего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. В названии нозологической формы подчеркнута отсутствие влияния алкоголя, поскольку гистологические картины алкогольной болезни печени и НАСГ идентичны (О.Я. Бабак, 2014). Стеатоз является своеобразной компенсаторной реакцией печени: избыток свободных жирных кислот из крови депонируется в гепатоцитах в форме триглицеридов. До настоящего времени неизвестно, почему у некоторых пациентов медленное накопление жиров в печени трансформируется в стеатогепатит с массовой гибелью гепатоцитов. По всей видимости, важную роль в патогенезе НАСГ играет окислительный стресс вследствие избыточного окисления липидов. Погибающие гепатоциты, в свою очередь, высвобождают медиаторы, вызывающие воспалительную реакцию и активацию звездчатых клеток печени. Таким образом, НАСГ переходит в стадию фиброза.

Несмотря на актуальность проблемы, до сегодняшнего дня не существует специфической терапии НАЖБП. Как показывает практика, здоровое питание, физическая активность, нормализация массы тела при метаболическом синдроме и НАЖБП могут быть эффективными, но кардинально изменить образ жизни готовы далеко не все пациенты. Кроме того, этих мер бывает недостаточно, чтобы полностью контролировать метаболические нарушения. Эффективность и безопасность пероральной сахароснижающей терапии (метформина, глитазонов) доказаны при манифестном СД 2 типа, но окончательно не доказаны у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. Данных об эффективности статинов при НАЖБП все еще недостаточно (М.Б. Щербинина, 2014). В декабре 2014 г. были опубликованы результаты пилотного исследования арамхолола — первой молекулы, замедляющей депонирование липидов в гепатоцитах. Но перспективный препарат, разработанный в Израиле, еще находится на первой стадии клинических испытаний (R. Safadi et al., 2014). В то же время очень важно приостановить прогрессирование стеатоза в стеатогепатит, так как воспаление запускает каскад не обратимых изменений, приводящих к фиброзу и циррозу печени.

Необходимостью действовать, когда традиционных средств недостаточно, объясняется

популярность гепатопротекторов, особенно природного происхождения. Но лишь немногие из них прошли отбор по строгим критериям доказательной медицины. К их числу можно отнести препараты на основе фосфолипидов, а точнее — фосфатидилхолинов, которые являются основным компонентом липидного бислоя клеточных мембран и мембран органелл.

## Фосфолипиды как лекарство

Фосфолипиды играют универсальную роль в жизнедеятельности клетки и организма, но их состав и функции существенно нарушаются при развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и НАЖБП. Первыми повреждаются мембраны гепатоцитов, так как печень является метаболически активным органом. Установлено, что при дефиците фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, снижается пластичность мембран, которые становятся менее стойкими к негативным воздействиям. В таких условиях необходимо дополнительное поступление в организм фосфатидилхолинов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами. Специально для этого были разработаны препараты высокоочищенных фосфатидилхолинов из растительного лецитина.

В исследованиях с радиоизотопными метками показано, что при пероральном приеме более 90% фосфолипидов всасывается в желудочно-кишечном тракте. Из них 100% расщепляются до 1-ациллизосфатидилхолина, 50% которого реэцетируется с образованием полиненасыщенного фосфатидилхолина. В крови фосфатидилхолин циркулирует преимущественно в составе липопротеинов высокой плотности. Попадая в печень, молекулы фосфатидилхолина встраиваются преимущественно в клеточные мембраны гепатоцитов (O. Zierenberg et al., 1982), восполняя дефицит эндогенных фосфолипидов и восстанавливая пластичность мембран. В меньшей степени фосфолипиды тропны к эпителию кишечника, клеток селезенки, легких, почек, мышц и нейронов. До 18% фосфолипидов выводится почками в первые 8 дней после приема дозы препарата, еще 15% — легкими (K.-J. Gundermann, 1993). Выведение фосфолипидов с калом составляет всего 3-8% от принятой дозы за 5-7 дней (D. LeKim, 1976). Таким образом, оставшееся в организме количество фосфолипидов распределяется в клеточных мембранах, улучшая их структуру и функционирование, а также используется для синтеза антиатерогенных липопротеинов.

Цитопротекторный эффект фосфолипидных препаратов был подтвержден результатами 25 *in vitro* и 145 *in vivo* экспериментов на 43 разных моделях повреждения клеточных мембран. Наиболее впечатляющие данные были получены в 1990-х годах нью-йоркской исследовательской группой под руководством C.S. Lieber. В экспериментах на вышших приматах (бабуинах) ученые впервые доказали наличие у фосфолипидов антиапоптотического и антифиброгенного эффектов. Логическим продолжением стали клинические испытания. Эффективность и безопасность фосфолипидов изучали в 248 клинических исследованиях, в том числе в 21 двойном слепом, у больных с алкогольной и неалкогольной этиологией хронических заболеваний печени (K.-J. Gundermann et al., 2011).

## Клинические данные

Доказательная база фосфолипидов при НАЖБП включает несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании полиненасыщенные фосфолипиды назначали пациентам со стеатозом печени, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа (Z. Gonciarz et al., 1988). За 6 мес в группе активной терапии достоверно уменьшились проявления гепатомегалии. По данным гистологического исследования биоптатов печени, у 4 из 15 пациентов жировая инфильтрация гепатоцитов исчезла, еще у 3 сохранились лишь фокальные участки стеатоза. В группе плацебо жировая инфильтрация сохранялась у 1 из 14 больных, но отмечался переход заболевания в стадию фиброза. У 3 пациентов наблюдались фокальные очаги стеатоза. Уровни печеночных трансаминаз и билирубина сохранялись в пределах нормы на протяжении периода наблюдения у всех больных.

В двойном слепом исследовании индийских авторов (N. Arvind et al., 2006) у 40 пациентов с подтвержденным с помощью ультрасонографии ранним НАСГ изучались эффективность трехмесячной терапии с применением фосфолипидов. Половине пациентов был поставлен диагноз «сахарный диабет», вторая половина соответствовала критериям метаболического синдрома (включая ожирение). У 45% пациентов, которые получали фосфолипиды, наблюдалось клиническое улучшение (редукция симптомов). На 4-й неделе повторное ультразвуковое исследование не выявило существенных изменений структуры печени, но на 12-й неделе терапии уменьшение признаков жировой инфильтрации отмечалось у 20% больных на фоне терапии фосфолипидами. Сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы достоверно снизились. В группе пациентов с диабетом и ожирением без диагноза сахарный диабет результаты лечения существенно не различались.

В 1998 г. был опубликован первый метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований с применением фосфолипидов у 409 госпитализированных пациентов, у которых были диагностированы хронические заболевания печени, включая стеатоз и хронический стеатогепатит (K.-J. Gundermann, W. Lehmacher, 1998). Анализ результатов исследований подтвердил клиническую эффективность фосфолипидов: средняя частота ответа на терапию на 26,6% выше в группах активной терапии по сравнению с таковой в группе плацебо, а в отдельных исследованиях этот показатель достигал 60%.

В следующем систематическом обзоре были отобраны 6 рандомизированных контролируемых исследований наиболее качественного дизайна (G. Hu, K. Liu, L. Zhao, 2005). Метаанализ данных относительно клинической эффективности фосфолипидов в четырех исследованиях и гистологических данных в трех исследованиях снова подтвердил преимущества терапии фосфолипидами по сравнению с плацебо. Клиническое улучшение, включая нормализацию биохимических показателей, отмечалось у 83,5% больных, которые получали фосфолипиды, и у 41,7% пациентов контрольных групп (различия достоверны). Из каждых 100 пролеченных больных клинически значимый эффект

фосфолипидов наблюдали у 41, что является высоким показателем с учетом хронического характера поражения печени и небольшой длительности исследований.

Только в одном испытании фиксировалась смертность, которая составила 22,6% в группе активной терапии и 39,2% в контрольной группе без статистической достоверности. Такая высокая смертность объясняется участием в исследовании пациентов с острым алкогольным стеатогепатитом.

Таким образом, несмотря на определенную долю скепсиса в отношении гепатопротекторов, фосфолипидные препараты изучены с помощью методов доказательной медицины лучше, чем какие-либо средства альтернативной или вспомогательной терапии заболеваний печени. В некоторых исследованиях наблюдалось не только клиническое, но и гистологическое улучшение на фоне приема препаратов фосфатидилхолина, что является мерой профилактики перехода стеатоза в стадию воспаления, фиброза и цирроза печени. И хотя фосфолипиды не являются средствами этиотропной терапии, безусловным их преимуществом является универсальная клиническая применимость мембраностабилизирующего действия, поскольку повреждение клеточных мембран происходит практически при всех известных заболеваниях печени.

Кроме того, важными преимуществами фосфолипидов в эру полипрагмазии являются безопасность, переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий. Поскольку фосфатидилхолины по своей химической структуре схожи с эндогенными фосфолипидами клеточных мембран и имеют природное происхождение, они не вызывают развития токсических реакций и значимых побочных эффектов.

## Ливолин форте — синергия фосфолипидов и витаминного комплекса

В Украине зарегистрировано несколько фосфолипидных препаратов. Среди них **Ливолин форте** («Мега ЛайфсайенсизЛтд») выгодно отличается наличием дополнительных метаболически активных компонентов. Одна капсула препарата **Ливолин форте** содержит 300 мг полиненасыщенного фосфатидилхолина, 10 мг токоферола ацетата (витамина E), 10 мг тиамин мононитрата (витамина B<sub>1</sub>), 6 мг рибофлавина (витамина B<sub>2</sub>), 10 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина B<sub>6</sub>), 10 мкг цианокобаламина (витамина B<sub>12</sub>) и 30 мг никотинамида. Капсула является неразъемной, что позволяет вводить в состав препарата не порошок, а жировую эмульсию, в которой растворены фосфолипиды и витамины. Перечисленные витамины относятся к незаменимым нутриентам. Большинство из них, поступая в организм с пищей, преобразовываются в коферменты важнейших реакций углеводно-липидного и энергетического обмена, а также синтеза нуклеиновых кислот, аминокислот и белков. Кроме того, никотинамид оказывает гиполлипидемический эффект, а токоферол является мощным антиоксидантом на уровне клеточных мембран.

Таким образом, при заболеваниях печени, связанных с метаболическим синдромом, компоненты препарата **Ливолин форте** действуют синергично, способствуя восстановлению структуры и функции мембран гепатоцитов и нормализации метаболизма.

Применение **Ливолина форте** у больных неалкогольным стеатогепатитом способствует достижению положительной динамики со стороны биохимических, ультрасонографических показателей печени, а также повышению качества жизни пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



**В.П. Перепелиця**, головний хірург УОЗ м. Житомира, завідувач хірургічним відділенням № 1 КУ ЦМЛ № 1; **В.С. Хоменко**, **В.В. Сікол**, **Л.В. Хоменко**, **В.А. Помирляну**, завідувач хірургічним відділенням № 1 КУ ЦМЛ № 2, **О.Р. Савчин**, м. Житомир

# Кісти брижі кишечника

**Кістозні неоплазії брижі кишечника – вкрай рідкісна патологія. Повідомлення про цю хворобу носять спорадичний характер і представлені поодинокими клінічними спостереженнями. Клінічний випадок уперше описав 1507 року флорентійський анатом Venevieni під час розтину 8-річної дівчинки. Проте хвороба залишалася маловідомою аж до 1842 року, коли Рокитанський описав хільозну кісту брижі.**

1880 року Тіллах виконав першу у спішну резекцію кістозної брижової пухлини. А через три роки Реан виконав успішну марсупіалізацію кістозної неоплазії брижі. 1993 року Maskenzie із співавт. уперше повідомив про лапароскопічне видалення брижової кісти [14].

Проте і на сучасному етапі наукових повідомлень про кістозні неоплазії брижі вкрай мало. За даними S. Miliaras, у світовій літературі описано 820 випадків спостережень цієї патології. Захворюваність становить приблизно 1 випадок на 100–250 тис. госпіталізацій серед дорослого населення та 1 випадок на 20–30 тис. госпіталізацій серед дитячого населення [11]. Патологія розвивається здебільшого у віці понад 50 років, виключенням є кістозні лімфангіоми, які виникають у першій декаді життя (до 12 років) [1] з частотою 1 випадок на 20 тис. госпіталізованих дітей, з переважанням чоловічої статі. Лімфангіоми здебільшого клінічно проявляють себе у вигляді часткової кишкової непрохідності, рідше у вигляді розлитого перитоніту, кровотечі [8].

Розвиток брижових кіст не асоціюється із статтю або расовою приналежністю (Akinola et al., Kurtz et al.).

Кісти брижі можуть виникати практично в будь-якому відділі брижі кишечника – від дванадцятипалої до прямої кишки. Найбільш часта локалізація кіст – брижа тонкого кишечника (66%). В останньому кістозні неоплазії найчастіше локалізовані в брижі клубової кишки (50–60%) [4], у 33% кісти брижі виникають в ободовій кишці (як правило праві відділи), проте патологія може зустрічатися і в інших відділах як тонкого, так і товстого кишечника, заочеревинного простору [10]. Брижові кісти, кісти салникової сумки та ретроперитонеальні кісти розглядають як єдину патологію в силу спільності ембріонального розвитку [6]. Описані випадки бронхогенних кіст брижі клубової кишки, що утворились унаслідок порушення ембріогенезу [3].

Сам процес розвитку кісти займає досить тривалий час, тому патологія перебігає безсимптомно та виявляється випадково.

Етіологія мезентеріальних кіст різна. Проста лімфатична та мезотеліальна кісти здебільшого носять вроджений характер; причини розвитку лімфангіом та доброякісних кістозних мезотеліом невідомі. Поява доброякісних кістозних мезотеліом тісно пов'язана з запальними захворюваннями органів малого таза, хірургічними втручаннями на органах малого таза, ендометріозом.

Брижові кісти в більшості випадків мають доброякісну гістологічну структуру, проте наявні повідомлення про малігнізацію в лімфангіосаркому, малігнізовану тератому, аденокарциному [11]. У цілому частота малігнізацій становить приблизно 3% [7].

Діагноз мезентеріальної кісти встановлюється за таких клінічних ситуацій:

1. Патологія перебігає безсимптомно та виявляється випадково під час інструментальної діагностики або оперативного лікування.

2. Клінічні прояви представлені неспецифічними абдомінальними симптомами, які змусили лікаря до діагностичного пошуку.

3. Патологія викликала ускладнення [12].

До основних ускладнень відносять кишкову непрохідність та заворот кишечника, кровотечу в просвіті кісти, нагноєння та розрив кісти [5, 12, 13].

## Класифікація

1950 року Bears та співавт. запропонували класифікацію брижових кіст і виділили чотири основні категорії:

- кісти, що розвиваються внаслідок порушення ембріонального розвитку;
- травматичні кісти;
- неопластичні кісти;
- інфекційні й дегенеративні кісти.

Дещо пізніше Ros із співавт. запропонували гістологічну класифікацію, до якої увійшло п'ять груп:

1. Лімфангіоми.
2. Кишкові дуплікаційні форми (кістозні форми подвоєння кишки).
3. Кишкові кісти.
4. Мезотеліальні кісти.
5. Непанкреатичні псевдокісти.

Досить зручна класифікація запропонована Georgios Metaxas зі співавт. 2009 року, а саме:

- I. Кісти лімфатичного походження.
    1. Проста лімфатична кіста.
    2. Лімфангіома.
  - II. Кісти мезотеліального походження.
    1. Проста мезотеліальна кіста.
    2. Доброякісна кістозна мезотеліома.
    3. Злоякісна кістозна мезотеліома.
  - III. Кісти кишкового походження.
    1. Кишкова дуплікаційна кіста.
    2. Кишкова кіста.
  - IV. Муцинозні кістозні новоутворення.
    1. Муцинозна цистаденома.
    2. Погранична злоякісна муцинозна кістозна пухлина.
    3. Муцинозна цистаденокарцинома.
  - V. Кісти уrogenітального генезу.
  - VI. Змішані неоплазії.
    1. Зріла кістозна тератома.
    2. Нейроендокринна карцинома.
    3. Веретеноклітинна кістозна пухлина.
  - VII. Не неопластичні кісти.
    1. Гігантична кіста.
    2. Туберкульозна кіста.
  - VIII. Псевдокісти не панкреатичного походження.
    1. Гематома.
    2. Абсцес.
- Залежно від локалізації виділяють такі типи кіст:
- розташовані в центрі брижі між її листами;

– у центрі брижі, але з переважним ростом в один з її боків;

- у корені брижі;
- біля стінки кишки;
- у корені брижі з проростанням у заочеревинну клітковину.

## Клініка

Здебільшого кістозні неоплазії брижі безсимптомні [11]. Приблизно в половині випадків кісти брижі діагностуються випадково.

Не існує жодного клінічного патогномнічного симптому, характерного для брижової кісти [5].

Клінічні прояви залежать від локалізації, розмірів кісти, наявних ускладнень й складаються з таких ознак, як неспецифічний абдомінальний больовий синдром, нудота, блювання, вздуття живота, анорексія, втрата ваги [14]. Деякі хворі скаржаться на відчуття переповнення в животі, особливо після їди [11]. Водночас можуть виявлятися лихоманка, закрепи, а лабораторно – лейкоцитоз, при гігантських кістах виникають клінічні прояви компресії нижньої порожнистої вени [2].

Великі кісти малорухомі. Перкуторно над пухлиною може визначитися зона тимпаніту, спричинена роздутими петлями кишечника (симптом Тілло), інколи лінія тимпаніту огинає кісту по периферії, утворюючи «кільце Сатурна» – симптом Швеца.

У випадку кровотечі в просвіті кісти на перший план виступає клініка геморагічного шоку, при перфорації – місцевого або розлитого перитоніту, при перекуті – явища гострої кишкової непрохідності, перитоніту.

Диференційну діагностику проводять з ектопічним ендометріозом, лімфангіомою, асцитом, панкреатичною псевдокістою, гемангіомою, кістозним брижовим панікулітом, гігантичною кістою, кістою урахо са, дивертикулом Меккеля, лімфомаю [5, 9].

Сучасні методи візуалізації – УЗД, КТ, МРТ – дають можливість точної діагностики. Серед них КТ- та МРТ-діагностика є найбільш інформативними, надають можливість верифікувати кісту, її локалізацію, топічне відношення до сусідніх органів.

Гістологічне дослідження є остаточним для постановки діагнозу.

Практично всі літературні огляди, що стосуються проблеми брижових кіст, диктують необхідність хірургічного видалення пухлини шляхом резекції, енуклеації, марсупіалізації, простого дренивання кісти. Енуклеація або резекція кишечника з кістою є операціями вибору, так як мінімізують рецидив захворювання [5]. Зовнішнє дренивання кісти й марсупіалізація не рекомендується використовувати в силу високого ризику рецидиву захворювання та небезпеки інфікування. Лапароскопічні методики стають усе більш



В.П. Перепелиця



В.С. Хоменко



В.А. Помирляну



поширеними в хірургічному лікуванні кіст брижі й ґрунтуються на базових перевагах лапароскопічної хірургії: низький рівень післяопераційного болю, кращий косметичний ефект, швидке відновлення хворого, скорочення ліжко-дня.

## Висновки

Кісти брижі кишечника – вкрай рідкісна патологія, точна топічна діагностика якої має базуватися на використанні рентгенконтрастних методів обстеження. Оперативна корекція є методом вибору в лікуванні цієї групи хворих, а саме виконання енуклеації або резекції кісти з сегментом кишечника.

## Література

1. Литовка В.К. и соавт. Лимфангиомы брыжейки кишечника у детей // Украинский Журнал Хирургии. – 2011. – № 3 (12).
2. Abdulmohsen A. Al-Mulhim, MD. Laparoscopic excision of a mesenteric cyst during pregnancy // Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeon. – 2003. – № 7. – P. 77-81.
3. Adolfo Petrina et al. Bronchogenic cyst of the ileal mesentery: a case report and a review of literature // Journal of Medical Case Reports. – 2010. – №4. – P. 313.
4. Ali Er et al. Giant Abdominal Mesenteric Cyst // Eur J Gen Med. – 2009. – № 6 (3). – P. 189-193.
5. Baki Eki et al. Ruptured mesenteric cyst: a rare presentation after trauma // Ulus T. ravma Acil Cerrahi Derg. – 2007. – № 3 (1). – P. 74-77.
6. Dragoslav Miljkovic et al. Mesenteric cyst // Arch Oncol. – 2007. – 15 (3-4). – P. 91-93.
7. Georgios Metaxas et al. Mucinous cystic neoplasms of the mesentery: a case report and review of the literature // World Journal of Surgical Oncology. – 2009. – 7: 47.
8. Jacek Hermann et al. Mesenteric cystic lymphangioma presenting as acute peritonitis // Przegląd Gastroenterologiczny. – 2011. – № 6 (1). – P. 51-54.
9. Jacek Kurnick et al. Laparoscopic treatment of a huge mesenteric pseudocyst – case report // Videosurgery and other miniinvasive techniques. – 2011. – № 6 (3). – P. 167-172.
10. Nurettin Kahramansoy. Acute Formation of Multiple Mesenteric Cysts: An Unusual Case // Eur J Surg Sci. – 2010. – № 1 (2). – P. 67-70.
11. Miliaras S. et al. mesenteric cyst of the descending colon: Report of a Case // Acta chir belg. – 2006. – 106. – P.714-716.
12. Stephen T. Ward et al. A ruptured infected mesenteric cyst diagnosed on laparoscopy for suspected appendicitis // Annals of Gastroenterology. – 2011. – № 24. – P. 137-139.
13. Sezen Ozkısacık et al. A giant mesenteric cyst: a rare entity in childhood surgical spectrum // Surgical Science. – 2010. – №1. – P. 53-55.
14. Vikalp Jain et al. A case of laparoscopic mesenteric cyst excision // Case Reports in Surgery. – 2012. – P. 3.

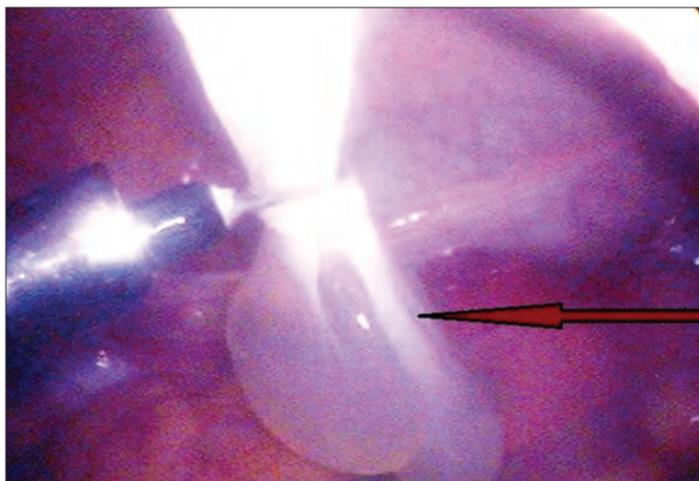


Рис. 1. Кіста брижі апендикса (картина лапароскопії)



Рис. 2. Кіста брижі поперечноободової кишки

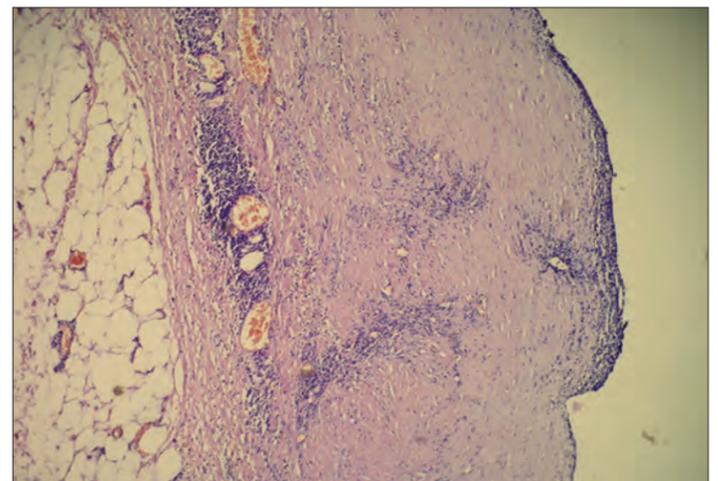


Рис. 3. Фіброзна стінка кісти з лімфоцитарною інфільтрацією

## в терапии язвенного колита

Для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов при отсутствии ответа на традиционную терапию, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, а также при непереносимости или наличии противопоказаний к вышеупомянутой терапии<sup>1</sup>



До

После

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

### Краткая информация о лекарственном средстве Хумира® (Humira®)

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

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

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

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

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



# ДЕКСІЛАНТ

## декслансопразол

# 24

ГОДИНИ



## ЄДИНИЙ ІПП

## із ДВОФАЗНИМ

## ВИВІЛЬНЕННЯМ<sup>1, 2</sup>



## Розширюючи можливості контролю кислотності<sup>1, 2</sup>

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

**Діюча речовина:** dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С06.

**Показання.** Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до групи інгібіторів протонної помпи. Дексилант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФ-ази парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. За рахунок специфічного впливу на протонну помпу декслансопразол блокує заключний етап утворення кислоти. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютикал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Hershovici T., Jha L., Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. Ann Med 2011;1–9. 2. Vakily M., Zhang W., Wu J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Med Res Opin 2009;25(3):627–638.

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

