



№ 4 (38)  
листопад 2015 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37635

## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія



Член-кореспондент НАМН  
України  
**Наталія Харченко**

Новости Европейской  
гастронедели

Читайте на сторінці **15**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Олег Шадрин**

Теперь мы можем изменить  
жизнь детей  
с болезнью Крона

Читайте на сторінці **18**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Сергей Ткач**

Обострение хронической  
печеночной недостаточности:  
определение,  
классификация и подходы  
к лечению

Читайте на сторінці **24**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Юрий Степанов**

Цитопротекция и  
канцеропревенция в  
гастроэнтерологии

Читайте на сторінці **28**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Марина Щербинина**

Гепатопротекторы:  
рациональный выбор  
препарата

Читайте на сторінці **51**

# Ессенціалє<sup>®</sup> форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів  
для відновлення клітин печінки\*



по **2** капсули  
під час їди\*\*

**3** рази  
на добу

**3** місяці<sup>†</sup>

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

\* Доведено в експериментальних дослідженнях<sup>1</sup>. \*\* Не розжовувати, заливати невеликою кількістю води. † Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє<sup>®</sup> форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01. ‡ Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdki M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643-659. Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє<sup>®</sup> форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жильяніська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua SAUA.PCH.15.11.0514



SANOFI

# ЛІМЗЕР

+ Домперидон 30 мг  
+ Омепразол 20 мг

**ПРАЦЮЄ  
ЦІЛОДОБОВО!**



Р.П. МОЗ України UA/6148/01/01 від 20.04.2012 р.



**ШВИДКЕ УСУНЕННЯ  
НЕПРИЄМНИХ  
СИМПТОМІВ ДИСПЕПСІЇ**

О.І. Федів, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

# Можливості застосування фіксованої комбінації інгібітора протонної помпи та прокінетика при кислотозалежній патології

Кислотозалежні захворювання (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), функціональна диспепсія (ФД), виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), НПЗП-гастропатії, симптоматичні виразки верхніх відділів травного каналу та ін.) є актуальною проблемою сучасної гастроентерології. У розвинутих країнах Європи і в США за останні 10 років відзначається трикратне підвищення захворюваності на ГЕРХ. Шлункова диспепсія виявляється у 20-40% населення (у більшості випадків має функціональний характер). Водночас спостерігається тенденція до зростання поширеності *H. pylori*-негативної (ідіопатичної) ВХ, що певною мірою пов'язано з досягнутими успіхами в ерадикаційній терапії. Основу лікування всіх захворювань, які входять до групи кислотозалежної патології, складають інгібітори протонної помпи як монотерапія або в комбінації з іншими лікарськими засобами (прокінетиками, гастроцитопротекторами, простагландинами, обволікаючі та в'язучі засоби тощо).

В патогенезі кислотозалежних захворювань важливу роль відіграє рівень кислотоутворення в шлунку [1]. Гіперпродукція НСІ призводить:

- до розвитку спазму ворота;
- підвищення внутрішньошлункового тиску і формування виразкоподібного більшого синдрому;
- підвищення агресивності шлункового вмісту з утворенням виразок, ерозій та шлункової метаплазії в цибуліні дванадцятипалої кишки;
- розвитку рефлюкс-езофагіту за наявності неспроможності нижнього стравохідного сфінктера і закиду кислого шлункового вмісту в стравохід;
- підвищеної продукції гастроінтестинальних гормонів, що беруть участь у регуляції панкреатичної секреції, моторики біліарної системи та кишечника.

Одним із найбільш поширених кислотозалежних захворювань є ГЕРХ. З точки зору клінічної патофізіології ГЕРХ – це будь-які клінічні прояви гастроезофагеального рефлюксу з частотою >50 епізодів на добу, або закидення стравоходу (рН<4) більше ніж впродовж 1 год, яке триває не менше 3 міс.

З патофізіологічної точки зору ГЕРХ є багатofакторним кислотозалежним захворюванням. Основними чинниками, які призводять до його формування, є:

- зниження функції антирефлюксного бар'єра;

– порушення кліренсу стравоходу, що виникає внаслідок послаблення перистальтики грудного відділу стравоходу і зниження секреції слини;

- пошкодуючі властивості рефлюкату (НСІ, пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин);
- підвищення внутрішньочеревного тиску;
- порушення евакуації вмісту шлунка;
- нездатність слизової оболонки стравоходу протистояти пошкодуючому впливу шлункового вмісту.

Велике значення у виникненні ГЕРХ має порушення функції антирефлюксного бар'єра, яке може відбуватися:

- при повній або частковій його деформуванні, наприклад, за рахунок первинного зниження тиску в нижньому сфінктері стравоходу (НСС);
- при грижі стравохідного отвору діафрагми;
- внаслідок збільшення частоти епізодів спонтанного розслаблення нижнього сфінктера стравоходу [2].

Транзиторне розслаблення нижнього сфінктера стравоходу є важливим механізмом шлунково-стравохідного рефлюксу як у здорових людей (фізіологічна відрижка повітрям при швидкому вживанні їжі або переїданні), так і в пацієнтів з ГЕРХ. В останніх наявна гіпотонія або навіть атонія

НСС. Причинами зниження тону НСС можуть бути:

- ураження блукаючого нерва (ваготомія, вагусна нейропатія при цукровому діабеті);
- вживання продуктів, що містять кофеїн (кофе, чай, кола, енергетичні напої), а також лікарські засоби.

Пацієнти, які скаржаться на порушення нормальної діяльності шлунка, у 50-65% випадків страждають на ФД. Згідно з Римськими критеріями III для ФД характерна наявність щонайменше одного симптому (відчуття важкості після їди, відчуття швидкого насичення їжею, епігастральний біль, відчуття печії в епігастрії) тривалістю не менше ніж 3 міс упродовж останніх 6 міс за відсутності органічних причин, якими можна було би пояснити виникнення захворювання. Водночас у випадку ФД симптоми хвороби не зникають після дефекації і не пов'язані зі змінами частоти і характеру випорожнення.

Залежно від переважання в клінічній картині тих чи інших клінічних проявів ФД підрозділяють на дві підгрупи: постпрандіальний дистрес-синдром (характерне відчуття швидкого насичення їжею, що виникає декілька разів на тиждень; відчуття важкості після їди, що перешкоджає завершенню прийому їжі, виникає декілька разів на тиждень) та епігастральний больовий синдром (інтермітуючий біль або печіння, легкі або помірні за вираженістю, що локалізуються в надчерев'ї і виникають не менше ніж 1 раз на тиждень).

На практиці нерідко трапляються випадки перехресту захворювань, які мають загальні чинники ризику і патофізіологічні механізми формування, що потребує особливого підходу до ведення хворого. Прикладом одного з таких варіантів синдрому перехресту (overlap-syndrome) є поєднання найбільш поширених кислотозалежних захворювань травного каналу: ФД і неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ).

НЕРХ розглядають як підгрупу ГЕРХ, що характеризується зумовленими рефлюксом синдромами, які турбують хворого, за відсутності пошкодження слизової оболонки стравоходу під час проведення ендоскопії і без недавньої кислотосупресивної терапії (The Vevey NERD Consensus Group, 2007).

Порушення моторики верхніх відділів травного каналу, процесів акомодатії шлунка визначають клінічний симптомокомплекс синдрому диспепсії, а також створюють патофізіологічну основу для формування як синдрому функціональної печії, так і ГЕРХ (табл. 1).

Вісцеральна гіперчутливість, яка виявляється у 30-40% випадків, відіграє важливу роль як при ФД, так і при НЕРХ [3]. У 60-70% пацієнтів із ФД відзначається зниження порогу больової чутливості. За механічного розтягнення стінки шлунка поява постпрандіального перепо-внення, нудоти, здуття спостерігається



О.І. Федів

при введенні слабкого розчину хлористоводневої кислоти або емульсії тригліцеридів у просвіт дванадцятипалої кишки. Вісцеральна гіперчутливість у відповідь на внутрішньостравохідну балонну дилатацію і введення розчину хлористоводневої кислоти характерна для хворих на НЕРХ [4].

У 50% хворих на НЕРХ порушення моторики верхнього відділу травного каналу супроводжується диспепсичними скаргами, зумовленими дискінезією дистального відділу стравоходу, сповільненням евакуації вмісту шлунка та дванадцятипалої кишки. У пацієнтів із ФД також спостерігаються різноманітні розлади акомодатії і фазової скорочуваності шлунка.

Отже, досить часто поєднання ФД з НЕРХ не є випадковим і пояснюється спільністю деяких патофізіологічних механізмів, притаманних цим захворюванням (табл. 2) [5].

Дуже поширеним захворюванням залишається також ВХ шлунка та ДПК. Основною причиною цього захворювання на теперішній час є *H. pylori*, яка виявляється у більшості пацієнтів у зрілому віці і може призводити до розвитку раку шлунка. Щодо етіології виразок, не пов'язаних з *H. pylori*, запропоновано низку гіпотез: отримання хибнопозитивних результатів досліджень, що проводяться з метою виявлення цього мікроорганізму, літній вік, використання нестероїдних протизапальних препаратів або інших ульцерогенних засобів, закид жовчі в шлунок, розмноження умовно-патогенної мікрофлори і наявність інших видів *Helicobacter* (*H. heilmannii*), шлункова гіперсекреція, колонізація *H. pylori* слизової оболонки ДПК, ускладнена ВХ (кровотеча, стеноз, перфорація), хвороба Крона, неоплазія/лімфома, генетичні чинники, шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем), супутні захворювання, які сприяють ульцерогенезу (цукровий діабет, зловживання новотворення, цироз печінки, хронічна хвороба нирок, хронічне обструктивне захворювання легень, інсульт, інфаркт міокарда) [6].

Досягнення мети лікування хворих із кислотозалежними захворюваннями (усунення симптомів, профілактика рецидивів і прогресування захворювань) можливе лише за комбінації немедикаментозного та медикаментозного лікування. Ефективна медикаментозна терапія включає призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП), антацидів або альгінатів, прокінетиків, а при виявленні інфекції *H. pylori* – проведення ерадикаційної терапії. Призначення вісцеральних анальгетиків, цитопротекторів, антидепресантів, спазмолітиків, піногасників і рослинних препаратів при ФД та ГЕРХ потребує детальнішого вивчення.

При ФД тривалість кислотосупресивної терапії не регламентується, тому стратегія призначення ІПП пацієнтам

Продовження на стор. 4

Механізм	Асоційовані симптоми
Порушення евакуації вмісту шлунка	Постпрандіальне переповнення, нудота, блювання
Гіперчутливість шлунка до розтягнення	Епігастральний біль, відрижка, зниження маси тіла
Порушення акомодатії	Швидка насичуваність, зниження маси тіла
Інфекція <i>Helicobacter pylori</i>	Не відомі
Гіперчутливість слизової оболонки дванадцятипалої кишки	Нудота
Гіперчутливість слизової оболонки стравоходу	Печія
Поздовжні контрактильні скорочення стравоходу	Біль у грудній клітці

Патофізіологічні механізми	НЕРХ	ФД
Порушення моторики	Збільшення кількості спонтанних розслаблень та зниження тону нижнього сфінктера стравоходу, зниження кліренсу стравоходу, підвищення внутрішньошлункового тиску	Порушення акомодатії, послаблення моторики астрального відділу, порушення антродуоденальної координації
Вісцеральна гіперчутливість	+	+
Порушення захисного бар'єра	+	+
Психологічні фактори	+	+

**О.І. Федів**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

## Можливості застосування фіксованої комбінації інгібітора протонної помпи та прокінетика при кислотозалежній патології

Продовження. Початок на стор. 3

із ФД/НЕРХ ґрунтується на рекомендаціях щодо ведення хворих з GERX.

Згідно із Пштадським керівництвом з лікування GERX (2008), яке базується на даних доказової медицини, виділяють 3 рівні надання медичної допомоги хворим на GERX: перший – самолікування, другий – первинна медична допомога (лікар загальної практики – сімейної медицини), третій – вторинна спеціалізована медична допомога (гастроентеролог). Якщо типові симптоми рефлюксу (печія, регургітація) з'являються у пацієнта не частіше 1 разу на тиждень (епізодичні скарги), можливою є самостійна симптоматична корекція (враховується порада фармацевта) за допомогою антацидів або альгінатів («терапія рятунку»). Якщо печія турбує два і більше разів на тиждень, вона розцінюється як така, «що турбує хворого» і потребує негайного звернення до лікаря загальної практики, який у випадку GERX із типовим перебігом може продовжити призначення антацидів або альгінатів, і тільки за необхідності – ІПП. Якщо пацієнт відповів на терапію, рекомендується дотримуватися стратегії step-down & stop: зменшити дозу до повного припинення прийому препарату (тривалість цієї стратегії не є суворо фіксованою). Якщо терапія виявилася неефективною і пацієнти незадоволені результатами лікування другого рівня, їх слід направити до гастроентеролога для виключення атипичної форми GERX, «тривожних симптомів» і обов'язкового ендоскопічного дослідження [7].

При НЕРХ передбачено, що початкова терапія може тривати 4–8 тижнів. При цьому призначають: рабепразол – 20 мг/добу, омепразол – 20 мг/добу, лансопразол – 30 мг/добу, пантопразол – 20 мг/добу. У випадку позитивної відповіді на терапію, що проводиться, рекомендується в подальшому підтримуюча терапія «за вимогою» з використанням ІПП у стандартному дозуванні впродовж 3–6 міс. За негативної відповіді на терапію хворим на НЕРХ необхідно призначити подвійну дозу ІПП водночас/без ад'ювантної терапії, збільшуючи тривалість застосування препарату до 8–12 тижнів. Повна відміна ІПП після досягнення клінічного ефекту зазвичай призводить до виникнення рецидиву впродовж 6 міс у 75% хворих на НЕРХ.

У випадку, якщо в клінічній картині захворювання переважають симптоми порушення моторики травного каналу, доцільним є призначення прокінетичних препаратів. Стимулюють моторику верхніх відділів травного каналу такі групи препаратів: агоністи холінергічних рецепторів (карбахолін, фізостигмін), агоністи 5HT<sub>4</sub>-рецепторів (цизаприд, мосаприд, тегасерод), агоністи мотилінових рецепторів (еритромідин), антагоніст допамінових рецепторів (метоклопрамід, домперидон), агоністи периферичних опіоїдних рецепторів (тримебутину малеат), препарати комбінованої дії (сульпірид, ітоприду гідрохлорид). Щодо зняття симптомів диспепсії прокінетичні засоби виявилися на 40–45% більш ефективними за плацебо у 16 із 21 проведеного дослідження (метоклопрамід – у 2 із 2 досліджень, цизаприд – у 7 із 12 і домперидон – у 7 із 7 досліджень). В окремих спостереженнях їх ефективність була навіть вищою, ніж при застосуванні кислотосупресантів, що вважаються препаратами вибору. При виборі прокінетика перевага надається домперидону, який

не має здатності до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, тому йому, на відміну від метоклопраміду, не властиві такі побічні ефекти, як сонливість, втомлюваність, неспокій, екстрапірамідні реакції, галакторея, гінекомастія, аменорея.

Рациональним методом лікування зазначеної вище кислотозалежної патології є використання кислотопригнічувального засобу з доведеною ефективною та безпечною прокінетика (селективного блокатора дофамінових рецепторів домперидону), бажано з повільним вивільненням, для забезпечення адекватної терапевтичної дози прокінетика впродовж 12–24 год [8].

**На фармацевтичному ринку України представлений комбінований препарат під торговою назвою Лімзер компанії «Мега». Одна капсула препарату містить 20 мг омепразолу в кишковорозчинних гранулах та 30 мг домперидону в особливій формі випуску – гранулах з пролонгованим вивільненням (SR-форма). За рахунок використання SR-форми забезпечується достатня терапевтична концентрація домперидону упродовж тривалого періоду. Така інноваційна технологія виготовлення дозволяє ефективно використовувати Лімзер 1 раз/добу (за 10–15 хв до їди). В Україні проведено низку досліджень із вивчення ефективності використання препарату Лімзер під час лікування хворих із патологією верхніх відділів травного каналу. Показана його ефективність щодо усунення симптомів функціональної диспепсії та покращення якості життя хворих [9–11].**

**Отже, використання комбінованого препарату Лімзер є патогенетично та клінічно обґрунтованим підходом до лікування кислотозалежних захворювань верхніх відділів травного каналу, насамперед, GERX, ФД, синдрому перехресту (ФД/НЕРХ), Н. pylori-негативної ВХ шлунка та ДПК.**

### Література

- Olbe L. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole / L. Olbe, E. Carlsson, P. Lindberg // Nature Reviews Drug Discovery. – 2003. – Vol. 2. – P. 132–139.
- Самсонов А.А. Современная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Самсонов // Медицинский вестник. – 2012. – № 9 (586).
- Tack J. Functional gastroduodenal disorders / Tack J., Talley N.J., Camilleri M. [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – № 130. – P. 1466–1479.
- Dent J. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background processes, terminology, recommendation and discussion outputs / J. Dent, D. Armstrong, B. Delaney [et al.] // Gut. – 2004. – № 53. – P. 1–24.
- Осадчук М.А. Н. pylori-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы / М.А. Осадчук, А.М. Осадчук, А.А. Сибряев // Рос.ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2014. – № 1. – С. 4–9.
- Фадеев Г.Д. Перекрестный синдром функциональная диспепсия и нерозвинена рефлюксная болезнь: тактика врача общей практики / Г.Д. Фадеев, Т.Л. Можина // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 26–27.
- Звягинцева Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Ліки України. – 2010. – № 5 (141). – С. 20–25.
- Осьодло Г.В. Сучасні аспекти діагностики і лікування функціональної диспепсії / Г.В. Осьодло, Т.В. Куц, С.М. Прокопчук // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 44–45.
- Палій І.Г. Використання фіксованої комбінації інгібітора протонної помпи та прокінетика – новий підхід до лікування функціональної шлункової диспепсії / І.Г. Палій, С.В. Заїка // Здоров'я України. – 2011. – № 18. – С. 66–67.
- Свиницкий А.С. Эффективность «Лимзера» при хронических эрозиях желудка / А.С. Свиницкий, Г.А. Соловьева, В.Ю. Кундин, Е.А. Миронова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 79–83.
- Харченко Н.В. Лимзер в лечении больных с функциональной диспепсией / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, И.А. Коруля [и др.] // Здоров'я України. – 2006. – № 17. – С. 66–67.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри 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. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Щещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії 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 №14867-3838P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37635
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олена Терещенко	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	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	
	Анна Аксьонова	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Ірина 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: zu@health-ua.com; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>
	Олена Дудко	Контактні телефони:
	Олександр Воробйов	Редакція ..... <b>521-86-98, 521-86-97</b>
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Відділ маркетингу ..... <b>521-86-91, 521-86-86</b>
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Відділ передплати та розповсюдження ..... <b>364-40-28</b>
	Інна Головок	
	Зоя Маймескул	Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
	Мірослава Табачук	Підписано до друку 15.12.2015 р.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалан Крайчев	Замовлення № ..... Наклад <b>15 000</b> прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Юридично підтверджений наклад.



# Діагностика і лікування неварикозного кровотечення із верхніх відділів ЖКТ: керівництво Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE)

Кровотечення із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) в наші часи залишаються однією з найбільш актуальних і, на жаль, далеко не вирішених проблем сучасної медицини неотложних станів. Ведення таких пацієнтів є складною міждисциплінарною задачею, в розв'язанні якої беруть участь лікарі швидкої медичної допомоги, гастроентерологи, реаніматологи, ендоскопісти та хірурги. Найбільшу практичну значимість представляє вибір лікувальної тактики при кровотеченнях, обумовлених ускладненим теченням язвенної хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивно-геморрагічним гастритом, гострими стресовими ерозіями і язвами гастродуоденальної зони і синдромом Маллорі-Вейсса. Найбільш достовірним і високоінформативним методом діагностики кровотечень із верхніх відділів ЖКТ вважається екстренна фіброезофагогастродуоденоскопія. На сьогоднішній день саме ендоскопічне дослідження є золотим стандартом діагностики при кровотеченнях із верхніх відділів шлункового тракту, і в більшості випадків його результати впливають на вибір методу лікування. Основні цілі екстреного ендоскопічного дослідження полягають у визначенні локалізації кровотечення (шлунковий, дванадцятипала кишка), встановленні характеру і стадії кровотечення, а також у оцінці можливості ендоскопічної зупинки кровотечення. Слід зазначити, що в останні роки ендоскопічний гемостаз, який у багатьох випадках є остаточним і дозволяє уникнути обширного оперативного втручання, грає все більшу роль у лікуванні пацієнтів з кровотеченнями із верхніх відділів ЖКТ. Ендоскопічні методи мають певні переваги і недоліки, що визначає їх застосування в певних клінічних ситуаціях. Хірургічне втручання при важкому стані пацієнта і наявності вираженої супутньої патології не завжди безпечно і часто призводить до незадовільних результатів лікування.

Основним фактором, що погіршує результати лікування кровотечень із верхніх відділів ЖКТ, є виникнення рецидива, при якому відзначається дуже висока післяопераційна летальність. Тому головна задача лікування хворих з кровотеченням із верхніх відділів ЖКТ – досягнення надійного гемостазу і запобігання рецидиву кровотечення. Однак у реальній клінічній практиці вибір лікувальної тактики, способу і обсягу оперативного втручання у конкретного пацієнта з даною ургентною патологією є складною задачею, і сьогодні практикуючим лікарям дуже потрібні сучасні рекомендації і алгоритми ведення таких пацієнтів, які ґрунтуються на даних доказової медицини. Зовсім недавно такі рекомендації були опубліковані в Європі – в кінці вересня 2015 р. на сайті журналу *Endoscopy* було опубліковано керівництво Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) по діагностиці і лікуванню неварикозного кровотечення із верхніх відділів ЖКТ (НКВО ЖКТ), що відображає офіційну позицію цієї авторитетної експертної організації. Пропонуємо читачам ознайомитися з основними положеннями даного документа.

## Основна рекомендація 1

ESGE рекомендує проводити негайну оцінку гемодинамічного статусу у пацієнтів з клінічною картиною гострого кровотечення із верхніх відділів ЖКТ (ОКВО ЖКТ). Якщо наявна гемодинамічна нестабільність, лікування починають з негайного встановлення внутрисосудистого обсягу за допомогою введення кристаллоїдних розчинів (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 2

ESGE рекомендує обмежену стратегію трансфузії еритроцитарної маси, яка спрямована на досягнення цільового рівня гемоглобіна в діапазоні від 7 до 9 г/дл. У пацієнтів з важкими супутніми

захворюваннями (наприклад, ішемічної хвороби серця) слід розглянути більш високий цільовий рівень гемоглобіна (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 3

ESGE рекомендує використання шкали бальної оцінки Глазго-Блэтчфорд (GBS) для преендоскопічної стратифікації ризику. Амбулаторним пацієнтам групи дуже низького ризику, визначеної на основі бальної оцінки по GBS в межах 0-1 бала, не потрібна ні рання ендоскопія, ні госпіталізація. Випускаємі пацієнти повинні бути проінформовані про ризик рецидиву кровотечення і їм слід рекомендувати підтримувати контакт з лікарнею, з якої вони будуть виписані (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 4

У пацієнтів з клінічною ОКВО ЖКТ, які очікують проведення ендоскопії, ESGE рекомендує почати внутривенне введення високих доз інгібіторів протонної помпи (ІПП): спочатку внутривенно вводять болюсну дозу, а потім здійснюють неперервну інфузію (80 мг, потім – 8 мг/ч). Однак інфузія ІПП не повинна слугувати основою для відкладання виконання ранньої ендоскопії (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 5

ESGE не рекомендує рутинне використання назогастральної або орогастральної аспірації/лаважу у пацієнтів з клінічною картиною ОКВО ЖКТ (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 6

ESGE рекомендує внутривенне введення еритромицину (одноразова доза 250 мг за 30-120 хв до проведення ендоскопії верхніх відділів ЖКТ) у пацієнтів з клінічною важкою або продовжуючою ОКВО ЖКТ. У окремих пацієнтів преендоскопічна інфузія еритромицину достовірно покращує ендоскопічну візуалізацію, зменшує потребу в проведенні повторної ендоскопії, зменшує обсяг перелитої крові і зменшує тривалість перебування в стаціонарі (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 7

Після відновлення гемодинаміки ESGE рекомендує проведення ранньої ( $\leq 24$  хв) ендоскопії верхніх відділів ЖКТ. Дуже рання (<12 хв) ендоскопія верхніх відділів ЖКТ може бути розглянута у пацієнтів з клінічними характеристиками високого ризику, а саме: гемодинамічна нестабільність (тахікардія, гіпотензія), яка зберігається незважаючи на здійснені спроби відновлення обсягу циркулюючої крові, рвота кров'ю в час перебування в стаціонарі/кров'ю в назогастральному аспіраті або наявність протипоказань до припинення антикоагулянтної терапії (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 8

ESGE рекомендує здійснювати ендоскопічний гемостаз при наявності пептичних язв со струйним або капельним (дифузним) кровотеченням (тип Іа і Іб по класифікації Форреста відповідно) і з некроважачим (тромбованим) видимим судинним (тип Іа по класифікації Форреста), оскільки при цих пошкодженнях існує високий ризик персистируючого або повторного кровотечення (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 9

При наявності фіксованого тромба ESGE рекомендує розглянути його ендоскопічне видалення. При виявленні після видалення тромба будь-якого активно кровоточачого (тип Іа або Іб по класифікації Форреста) або некроважачого видимого судина (тип Іа по класифікації Форреста) слід виконати

ендоскопічний гемостаз (слабка рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 10

У пацієнтів з пептичними язвами, які мають плоске дно з імбібіцією гемосидерином (тип Іс по класифікації Форреста) або чисте дно (тип ІІІ по класифікації Форреста) ESGE не рекомендує проводити ендоскопічний гемостаз. Оскільки ці ознаки вказують на низький ризик рецидиву кровотечення. В окремих клінічних ситуаціях ці пацієнти можуть бути виписані додому на фоні стандартної терапії ІПП, наприклад, пероральний прийом ІПП 1 раз на добу (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

## Основна рекомендація 11

ESGE не рекомендує використання ін'єкцій епінефріну як ендоскопічної монотерапії. Якщо вони використовуються, це повинно поєднуватися з використанням другої методики ендоскопічного гемостазу (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 12

ESGE рекомендує проводити терапію ІПП у пацієнтів, у яких виконується ендоскопічний гемостаз, і у пацієнтів з прилиплим тромбом, у яких не виконували ендоскопічний гемостаз. Терапія ІПП повинна бути високодозовою і застосовуватися в формі внутривенної болюсної ін'єкції з наступною неперервною інфузією (80 мг, потім – 8 мг/ч) протягом 72 хв після ендоскопії (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 13

ESGE не рекомендує рутинне використання повторної ендоскопії як компонента ведення пацієнтів з НКВО ЖКТ. Однак у пацієнтів з наявністю клінічних доказів повторного кровотечення після успішного первинного ендоскопічного гемостазу ESGE рекомендує повторити ендоскопію верхніх відділів ЖКТ (з виконанням гемостазу при наявності показань). В разі неефективності цієї другої спроби гемостазу слід розглянути виконання транскатетерної ангіографічної емболізації або оперативного втручання (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 14

У пацієнтів з НКВО ЖКТ, вторинним по відношенню до пептичної язви, ESGE рекомендує провести дослідження з метою виявлення хелікобактерної інфекції в гострій клінічній ситуації і при виявленні *Helicobacter pylori* почати відповідну антибіотикотерапію. У пацієнтів з негативним результатом дослідження в гострій клінічній ситуації рекомендується внаслідок виконати повторне дослідження на наявність *Helicobacter pylori*. Рекомендується документальна фіксація успішної ерадикації *Helicobacter pylori* (сильна рекомендація, доказовість високого рівня).

## Основна рекомендація 15

У пацієнтів, які отримують низьку дозу ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з метою вторинної серцево-судинної профілактики і у яких розвивається кровотечення із пептичної язви, ESGE рекомендує негайно відновити прийом цього препарату після проведення діагностичної ендоскопії, якщо ризик повторного кровотечення є низьким (наприклад, типи FIIc, FIII). У пацієнтів з високим ризиком пептичної язви (FIIa, FIIb, FIIc, FIII) рекомендується раннє повторне початок застосування АСК через 3 дні після діагностичної ендоскопії при умові досягнення адекватного гемостазу (сильна рекомендація, доказовість середнього рівня).

Gralnek I.M. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Oct;47(10): a1-a46. Epub 2015 Sep 29.

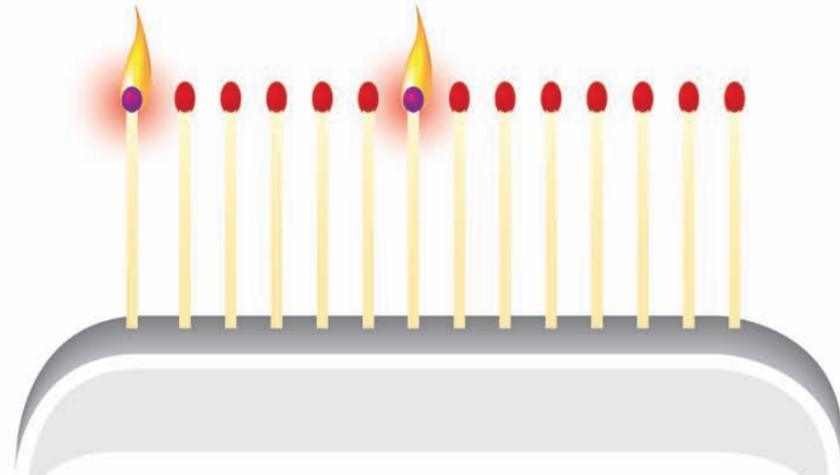
Переклад з англ. **Елени Терещенко**



# Комплексне рішення при кислотозалежних захворюваннях<sup>1</sup>

- Впливає на різні ланки патогенезу
- Попереджує розвиток рецидивів і ускладнень
- Суттєво скорочує тривалість курсу лікування

## ПЕРІОДИЧНА ПЕЧІЯ (рідше 2 разів на тиждень)<sup>2</sup>



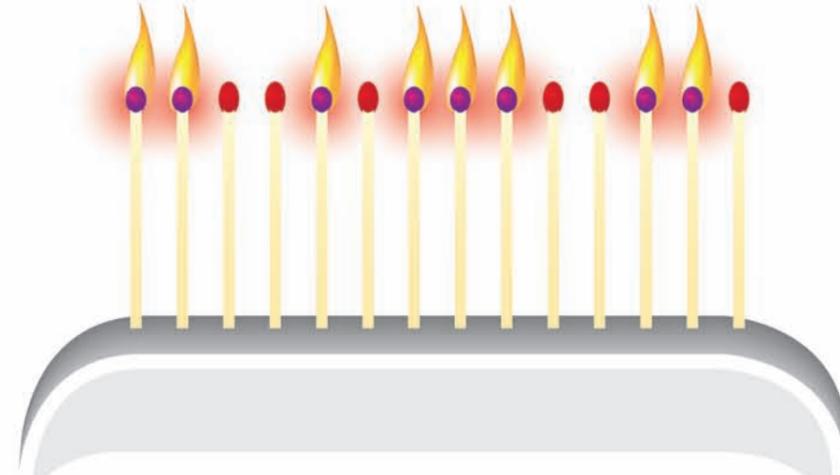
**Маалокс® для швидкого позбавлення від симптомів кислотозалежних захворювань<sup>4-6</sup>**



**Маалокс®. Спосіб застосування.<sup>8</sup>**  
Через 1–1,5 години після їди або у випадку виникнення болю: 1–2 таблетки розсмоктати або розжувати.

## ГЕРХ

(печія 2 або більше разів на тиждень протягом 4 тижнів або довше)<sup>2,3</sup>



**Езомеалокс для тривалого позбавлення від симптомів кислотозалежних захворювань<sup>7</sup>**



**Езомеалокс. Спосіб застосування при ГЕРХ.<sup>9</sup>**

- Ерозивний рефлюкс-езофагіт: 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів
- Тривале лікування рецидивів у пацієнтів з вилікованим езофагітом: 20 мг 1 раз на добу
- Симптоматичне лікування ГЕРХ: 20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту

Капсулу можна ковтнути цілком, розчинити в 100 мл води або ввести через назогастральний зонд.

Спосіб застосування та дози препарату Езомеалокс. 20 мг 1 раз на добу: довготривале лікування рецидивів у пацієнтів із вилікованим езофагітом; симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (курс: 4–8 тижнів). 20 мг 2 рази на добу в комбінованій терапії впродовж 7 днів: лікування виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаної з *Helicobacter pylori*; запобігання рецидивам пептичних виразок у хворих на виразки, спричинених *Helicobacter pylori*. 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів: лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту, продовження лікування після внутрішньовенної терапії для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки. 40 мг 2 рази на добу: лікування синдрому Золлінгера–Еллісона.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Сочетанная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 4. — С. 238–240. <sup>2</sup> Moraes-Filho JPP et al., Am J Gastroenterol. 2002; 97: 241–8. <sup>3</sup> Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. <sup>4</sup> Bertrand J. Rev Med Tours. 1976; 10: 1265–70. <sup>5</sup> Faaij RA et al., Alim Pharm Ther. 1999; 13: 1605–10. <sup>6</sup> Fortran JS et al., N Engl J Med. 1966; 274: 921–7. <sup>7</sup> Johansson F et al., Scand J Gastroenterol. 2003; 38: 347–53. <sup>8</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Маалокс® № 20. Наказ МОЗ України № 149 від 26.02.2014. РЛ № UA/1076/03/01 від 01.03.2011. <sup>9</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Езомеалокс. Наказ МОЗ України № 483 від 10.07.2014. РЛ № UA/13167/01/01, № UA/13167/01/02 від 09.08.2013.

Езомеалокс. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТС А02В С05. Показання. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. У комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*. Лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Продовження лікування після внутрішньовенної терапії для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки. Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона. Протипоказання. Відома підвищена чутливість до езомепразолу, до замінених бензimidазолів або до інших компонентів препарату. Езомепразол не слід застосовувати разом з атазанавіром, нелфінавіром. Дитячий вік до 12 років. Побічні реакції. Лейкопенія, тромбоцитопенія; агранулоцитоз, панцитопенія. Реакції гіперчутливості, наприклад, підвищення температури тіла, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок. Периферичний набряк; гіпонатріємія; гіпомагніємія; важка гіпомагніємія, що може корелювати з гіпокальціємією. Безсоння; збудження, сплутаність свідомості, депресія; агресія, галюцинації. Головний біль; слабкість, парестезія, сонливість; порушення смаку. Нечіткість зору. Запаморочення. Бронхоспазм. Біль в животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання; сухість в роті; стоматит, шлунково-кишковий кандидоз. Підвищений рівень печінкових ферментів; гепатит з жовтяницею або без неї; печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з раніше існуючим захворюванням печінки. Дерматит, свербіж, висипання, кропив'янка; алопеція, фоточутливість; мультиформна еритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). Артралгія, міалгія; м'язова слабкість. Інтерстиціальний нефрит. Гінекомастія. Загальне нездужання, підвищена пітливість. Відпускється за рецептом лікаря.

Маалокс® — реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Езомеалокс — інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиллянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua SAUA.MAA.15.09.0263

## З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Теперь мы можем изменить жизнь детей

с болезнью Крона: в Украине

появился препарат Хумира®

О.Г. Шадрин, М.Ф. Денисова, О.Ю. Белоусова и др. . . . . 18-21

Гиперчувствительность к глютену

без целиакии: дискуссионные вопросы

С. Хасби, Дж. Мюррей . . . . . 33

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Можливості застосування фіксованої комбінації інгібітора

протонної помпи та прокінетика при кислотозалежній патології

О.І. Федів . . . . . 3-4

Диагностика и лечение неварикозного кровотечения

из верхних отделов ЖКТ: руководство Европейского

общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) . . . . . 5

Встановити майбутнє в гастроентерології

М.Б. Щербиніна, Е.Г. Манжалій . . . . . 9

Международный телемост Украина – Италия –

Объединенные Арабские Эмираты:

инновационные подходы в гастроэнтерологии

А. Газбарини, Ю.М. Степанов, Н.В. Харченко и др. . . . . 10-14

Новости Европейской гастроинтестинальной недели

Н.В. Харченко, И.Н. Скрыпник, И.А. Коруля и др. . . . . 15-17

Новые технологии – новые успехи

в лечении кислотозависимых заболеваний

О.Я. Бабак, Ю.М. Степанов, И.Н. Скрыпник. . . . . 22-23

Пробиотики: доказательная медицина говорит...

Ю.М. Степанов, А.Э. Дорофеев, Г.А. Леженко. . . . . 26-27

Цитопротекция и канцеропревенция в гастроэнтерологии:

слово ведущим экспертам

Ю.М. Степанов, Н.В. Харченко, Г.Д. Фадеенко . . . . . 28-29

Нольпаза – путеводная звезда в созвездии

ингибиторов протонной помпы (по материалам

VIII Украинской гастроэнтерологической недели)

И.А. Коруля, И.Г. Палий, Н.Б. Губергриц и др. . . . . 31-32

Роль и место домперидона в современной терапии

функциональной диспепсии

И.Н. Скрыпник . . . . . 41

Стравохідно-шлункові кровотечі

на тлі портальної гіпертензії: терапевтична тактика

Г.В. Осьодло . . . . . 47

Современная терапия кислотозависимых заболеваний:

моноизомеры начинают и выигрывают . . . . . 49

## Анонс

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

## Шановний колего!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю – XVIII Національної школи гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні досягнення в області профілактики і лікування захворювань органів травлення», який відбудеться 7-8 квітня 2016 р. в м. Києві.

У рамках симпозиуму буде проведено Європейський курс післядипломної освіти «Нові горизонти в лікуванні хронічного панкреатиту та захворювань печінки». Курс організований Європейською асоціацією гастроентерології, ендоскопії та нутриціології (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition – EAGEN) разом із НМАПО ім. П.Л. Шупика, Українською гастроентерологічною асоціацією.

Керівник європейського курсу післядипломної освіти – президент EAGEN Т. Milosavljevic. У роботі Школи братимуть участь провідні фахівці Європи та України.

Науковий керівник Національної школи гепатологів, гастроентерологів України, член-кореспондент НАМН України, професор Н.В. Харченко.

Під час сесії Школи буде проведено засідання Академії здорового харчування, де розглядатимуться актуальні питання профілактичного та лікувального харчування.

**Місце проведення:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, актовий зал. Початок о 9.00.

Науковий симпозиум проводиться відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Слухачі отримають Європейський сертифікат з післядипломної освіти.

Телефон для довідок: (044) 432-04-73, електронна адреса: gastro\_endo@ukr.net

# Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів  
для відновлення клітин печінки\*



www.essentiale.ua

Дана інформація є результатом дослідження. Не розжовуйте, запивати невеликою кількістю води. \* Інструкція для медичного застосування препарату "Ессенціалє® форте Н". Наказ МОЗ України № 694 від 02.08.13, Р.Л. № UA/6682/01/01. © GlaxoSmithKline KJ, Kluwer A, Kuntz E, Drozdzik M. Активні речовини (гліцерофосфат ЕРЛ) пов'язані з лінійним фосфатом. Рішення Ріп 2011, 63, 643-659. Рішення ліцензійного заводу для дослідження з гліцерофосфатом, фосфатом, фосфатом для медичного застосування та ліквіду та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату "Ессенціалє® форте Н". Звертайтеся в лікарську службу для додаткової інформації. ТОВ «Санофі-Авіант Україна», Київ, 01033, вул. Житомирська, 45-50а, Київ, +38 (044) 364 20 00, факс: +38 (044) 364 20 01, www.sanofi.ua

SANOFI

# ХУМИРА В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

- быстрое достижение клинического ответа уже на 2-й неделе терапии<sup>1</sup>
- поддержание длительной и устойчивой ремиссии на протяжении 4 лет терапии<sup>2</sup>
- возможность достижения ремиссии без кортикостероидов<sup>3</sup>
- улучшение показателей роста у детей с БК<sup>3</sup>
- благоприятный профиль безопасности при применении у детей с БК<sup>3</sup>

1. Kierkus J. et al. P1479. Presented at American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting, October 11–16, 2013, San Diego, California.  
2. Faubion W. et al. P0351. Presented at 22nd United European Gastroenterology Week, 18-22 October 2014, Vienna, Austria. 3. Hyams J et al. Gastroenterology 2012;143:365–374.

\* Премию Галена 2007 получила компания Abbott за лучший биотехнологический препарат, первое зарегистрированное полностью человеческое антитело (<http://www.prixgalien.com>)

Информация предназначена для специалистов: медицинских и фармацевтических работников

Дата одобрения: ноябрь 2015

UAHCD150097



## Краткая информация о лекарственном средстве Хумира®

**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.

**Иммунологические и биологические свойства.**

Хумира (адалимумаб) – это рекомбинантный моноклональный иммуноглобулин человека (IgG<sub>1</sub>), который содержит только пептидные человеческие последовательности. Адалимумаб специфически связывается с фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-α), нейтрализует его биологические эффекты, блокируя его взаимодействие с рецепторами ФНО p55 и p75 на поверхности клетки. ФНО – это естественный цитокин, принимающий участие в нормальных воспалительных и иммунных реакциях организма.

**Показания к применению.**

*Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА).*

Хумира в комбинации с метотрексатом для лечения активного полиартикулярного артрита у детей в возрасте от 2 лет, которые не получили адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами. Хумира может применяться в виде монотерапии в случае непереносимости метотрексата, или когда продолжение терапии метотрексатом неприемлемо.

**Способ применения и дозы.**

*Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)*

Рекомендуемая доза Хумиры для детей в возрасте от 2 до 12 лет с полиартикулярной формой ЮРА зависит от площади поверхности тела и составляет 24 мг/м<sup>2</sup> с максимальной дозой 20 мг (для детей от 2–<4 лет) и 40 мг (для детей от 4–12 лет) 1 раз в 2 недели, подкожно. Объем раствора препарата для разового введения рассчитывается на основе роста и массы тела (см. таблицу в инструкции по медицинскому применению).

Для детей в возрасте от 13 лет с полиартикулярной формой ЮРА доза препарата составляет 40 мг 1 раз в 2 недели независимо от площади поверхности тела.

Клинический ответ, в соответствии с существующими данными, обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии у пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается клинический ответ на лечение.

**Введение**

Хумиру необходимо применять под наблюдением врача. По рекомендации врача пациенты могут самостоятельно вводить препарат после соответствующего обучения технике подкожного введения. Полная информация о способе применения и дозах при прочих показаниях содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Полный перечень побочных реакций содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к адалимумабу или какому-либо другому компоненту препарата, активный туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции, средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA).

**Условия отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Хумира® (утверждена приказом МЗ Украины № 290 от 29.04.2014, внесено изменения приказом МЗ Украины № 489 от 04.08.2015).

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» в Украине:  
ул. Жилинская 110, 8 этаж  
01032, г. Киев, Украина  
Тел.: +380 44 498 08 00  
Факс: +380 44 498 08 01  
[abbvie.com](http://abbvie.com)

## З М І С Т

## ГЕПАТОЛОГІЯ

## Обострение хронической печеночной недостаточности:

определение, классификация и подходы к лечению

С.М. Ткач, Л.М. Купчик, Т.Л. Чеверда ..... 24-25

## Современные принципы диагностики

и лечения неалкогольного стеатогепатита

Т.Д. Звягинцева, С.В. Глуценко ..... 42-43

## Гепатопротекторы: рациональный

выбор препарата

М.Б. Щербинина ..... 51-53

## Подход к терминальной стадии заболевания

печени как к многогранной проблеме

Е.М. Бака, Д. О. Лабудзинский, Д.И. Гавриленко и др. .... 44-46

## ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

## Хронический панкреатит

с абдоминальным болевым синдромом:

как помочь пациенту? ..... 35

## Хронічний панкреатит і аскаридоз:

спільні клініко-патогенетичні аспекти

та підходи до діагностики й лікування

Л.С. Бабінець, Ю.В. Дроняк ..... 54-55

## КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

## Воспалительные заболевания кишечника и микробиота:

возможности пробиотической терапии

Т.Д. Звягинцева ..... 36-38

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

## Значение вирусной нагрузки в оценке прогноза

течения хронической HBV-инфекции и эффективности лечения

И.А. Анастасий ..... 48

## Использование количественного

определения HBsAg для мониторинга

естественного течения хронической HBV-инфекции

И.А. Зайцев ..... 57-58

EAGEN  
EUROPEAN ASSOCIATION FOR GASTROENTEROLOGY,  
ENDOSCOPY AND NUTRITIONUNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY  
UEGEuropean  
Helicobacter &  
Microbiota  
Study  
GroupМ.Б. Щербинина, д. мед. н., професор, Дніпропетровський національний університет  
ім. Олеся Гончара; Е.Г. Манжалій, к. мед. н., Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, м. КиївВстановити майбутнє  
в гастроентерології

20-21 листопада в м. Берліні (Німеччина) за підтримки Об'єднаної європейської організації гастроентерологів (United European Gastroenterology, UEG) відбулася зустріч провідних учених і молодих науковців зі Східної та Західної Європи під назвою «Встановити майбутнє в гастроентерології» («Fit for the Future in Gastroenterology»).



Цей щорічний захід є важливою подією, що забезпечує платформу для академічного зростання та буде «мостом» між молодими дослідниками всієї Європи. Сама ідея походить від традиційних європейських об'єднуючих нарад (bridging meetings), які були ініційовані професором Peter Malfertheiner (Німеччина) після вдалого проведення такого заходу в м. Магдебурзі (Німеччина) 1998 р.

Провідним напрямом нової програми зустрічей, яка зараз розрахована на наступні три роки, є презентація та розвиток оригінальних наукових проектів. Мета заходу орієнтована на допомогу молодим вченим і сприяння їхньому кар'єрному зростанню, підтримання та розвиток міжнародних зв'язків. Зустріч зазвичай завершується спільним із Європейською асоціацією гастроентерології, ендоскопії та нутриціології (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, EAGEN) та Європейською групою з вивчення Helicobacter pylori і мікробіоти (European Helicobacter and Microbiota Study Group, EHMSG) аспірантським курсом, у рамках якого представлені тематичні презентації у вигляді інтерактивних лекцій.

Відомі професори медичних університетів і наукових установ з країн Європи разом з учнями представляють дослідницьку роботу та обговорюють важливі проблеми в гастроентерології та гепатології. Цього року насичена програма форуму включала обговорення у рамках пленарних засідань новітніх досягнень і перспектив у вивченні захворювань стравоходу та шлунка, печінки та підшлункової залози, запальних захворювань кишечника, а також ендоскопічного дослідження різних відділів шлунково-кишкового тракту. Окремі засідання були присвячені питанням канцерогенезу та канцеропревенції у гастроентерології, гематології та колопроктології.

Зустріч проходить у традиційному форматі на основі наукових доповідей, коротких заміток і коментарів і є інтерактивною.

Окрім презентації досліджень і просування молодих дослідників, подія сприяє встановленню плідної співпраці між людьми та між науковими установами. Цього року від України також було запропоновано декілька наукових робіт. Одна з них («Нові підходи до діагностики та симптоматичного лікування печінкової енцефалопатії») була виконана кандидатом медичних наук Е.Г. Манжалій під керівництвом доктора медичних наук, професора М.Б. Щербиніної. У цій доповіді було відзначено, що рівень аміаку, когнітивно-індуковані потенціали, а також результати тесту зв'язування чисел не завжди можуть вказувати на розвиток печінкової енцефалопатії, особливо її мінімальної (за старою номенклатурою – латентної) форми. Беручи до уваги вирішальну роль нейротрофічних факторів у формуванні та функціонуванні нервової системи, можна припустити, що аутоімунні реакції у вигляді продукції аутоантитілу, зокрема до неспецифічного білка (NSP), можуть впливати на розвиток цього патологічного процесу. Лікування печінкової енцефалопатії передбачає застосування різних препаратів, проте жодна зі схем не дає бажаного результату та не приводить до відновлення свідомості та мислення. Коментували роботу професори S. Bataga (Румунія), В. Teres (Словенія), J.E. Dominguez-Munoz (Іспанія). Вони відмітили актуальність і поширеність проблеми, що розглядалася, а також рекомендували продовжити подальші дослідження.

Отже, майбутнє української медицини – у поширенні інтеграції та співпраці з європейськими колегами. Це дозволяє рухатись уперед, поглиблюючи наші знання та направляючи спільні зусилля на збереження здоров'я наших пацієнтів.

3

# Международный телемост Украина — Италия — Объединенные Арабские Эмираты: инновационные подходы в гастроэнтерологии

30 октября 2015 г. состоялась международная научно-практическая видеоконференция «Инновационные подходы в гастроэнтерологии». На несколько часов телемост соединил ведущих гастроэнтерологов Украины, Италии, Объединенных Арабских Эмиратов (ОАЭ) и представителей практического здравоохранения, терапевтов и врачей общей практики из 16 городов нашей страны.



Почетное право открыть работу гастроэнтерологического телемоста было предоставлено профессору Римского католического университета, почетному члену национальных и международных ассоциаций, международному эксперту по вопросам изучения микробиоты, доктору А. Газбарини, который посвятил свой доклад базовым понятиям, раскрывающим основы регуляции микробиоты кишечника и роль *Bacillus clausii* (*B. clausii*) в поддержании здоровья организма человека.

— Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), состоящий из сообщества различных клеток, разнообразных слизистых барьеров, многочисленных пищеварительных ферментов, содержит еще один очень важный физиологический компонент — микробиоту кишечника. Микробиологический состав кишечной микрофлоры весьма разнообразен, просвет кишечной трубки населяют различные виды бактерий, вирусы, бактериофаги, простейшие, паразиты, гельминты, археи, микроэукариоты, дрожжевые грибы. В настоящее время считается, что микробиота оказывает значимое воздействие на состояние макроорганизма, а влияя на микрофлору кишечника, можно регулировать общее состояние человека. В то же время нарушение функционирования микробиоты провоцирует развитие иммунологических заболеваний, особенно у детей.

Согласно существующей классификации бактерий в кишечнике человека обитает два основных типа бактерий: фирмикуты и бактероиды, доля каждого из которых составляет 60–80% и 20–40% от общего количества бактерий соответственно. Яркими представителями типа фирмикутов являются бактерии рода *Clostridium* и *B. clausii*; видовой состав бактероидов более разнообразен. Сложность функционирования кишечной микробиоты заключается в том, что каждый род и каждый вид бактерий выполняет строго определенную роль в просвете кишечника. Кроме того, каждый человек имеет свой уникальный состав микробиоты, который имеет особое название — гастрокишечный энтеротип, или энтеротип ЖКТ. Гастрокишечный энтеротип определяется питанием, образом жизни, возрастом и происхождением человека. Все события человеческой жизни, начиная с младенческого возраста, влияют на видовой состав бактерий и их функциональное состояние. Кишечник — это очень сложная, тонко организованная экосистема, которая регулируется логикой и алгоритмом относительной гармонии отношений: все виды и штаммы бактерий, содержащиеся в кишечнике, должны находиться в гармонии между собой; оптимальный баланс видового и качественного состава микробиоты определяет эубиотический (*eu* — хорошо, *bios* — жизнь) энтеротип.

Влияние кишечной микрофлоры на здоровье организма хозяина поистине велико: барьерный эффект, иммуностимуляция, синтез витаминов, метаболизм и лекарственных препаратов, формирование поведения. Кишечная комменсальная микробиота оказывает пожизненное стимулирующее воздействие на иммунную систему. Действие микробиоты как в толстом, так и в тонком кишечнике опосредуется через иммунную систему; на протяжении всей жизни человека кишечная микробиота активирует врожденный и приобретенный иммунитет макроорганизма. Более того, посредством разнообразных и очень сложных механизмов, воздействуя на различные ферментные пути, микробиота влияет на развитие адипозной ткани, адсорбцию различных питательных веществ. Можно утверждать, что микробиота — это кишечный мозг,

который регулирует состояние и функцию анатомических компонентов.

Нарушение эубиотического баланса микрофлоры в организме хозяина приводит к существенным качественным и количественным изменениям микрофлоры ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и/или толстой кишки, то есть к развитию дисбиоза, который влечет за собой возникновение и прогрессирование гастроинтестинальных и экстрадигестивных заболеваний.

Основное состояние, влияющее на состав микробиоты, — это человеческая жизнь с ее разнообразными событиями: прием антибактериальных препаратов и перенесенная вирусная инфекция, особенности трудовой деятельности и характер выполняемой работы, характер питания и пищевые привычки, наличие домашних животных и путешествия. Все эти факторы оказывают существенное влияние на состояние микробиоты. Ведь изначально тело ребенка стерильно, и в процессе родов и непосредственно после рождения происходит первый контакт с вагинальной и фекальной микробиотой матери, кожной микробиотой родителей, няни и домашних животных. Окружающая среда и диета определяют так называемую нативную основную микробиоту, которая формируется после отлучения от груди в возрасте 12–24 мес. В этот период желателен исключать прием антибактериальных препаратов, так как есть публикации, доказывающие, что если маленьким мышам дать пенициллин во время отлучения от груди, то их масса тела резко увеличивается, а вероятность развития морбидного ожирения во взрослой жизни резко возрастает.

Микробиота — это только один из многих компонентов кишечного барьера, и часто в результате дисбиоза развивается (синдром «дырявого» кишечника) увеличивается проницаемость кишечной стенки и нарушается барьерная функция толстой кишки. Синдром «протекания» кишечника характерен для цирроза печени, болезни Крона и многих других экстрадигестивных заболеваний, например, атеросклероза. Любое заболевание пищеварительной системы ассоциировано с возникновением дисбиоза и синдрома повышенной кишечной проницаемости кишечника: инфекции ЖКТ, синдром раздраженной толстой кишки (СРК), синдром избыточного бактериального роста (СИБР), дивертикулез, воспалительные заболевания кишечника, рак органов ЖКТ, непереносимость продуктов питания/аллергия, целиакия, заболевания печени и поджелудочной железы, ожирение, сахарный диабет (СД) и метаболический синдром.

Основная задача организма заключается в поддержании кишечного барьера в здоровом состоянии. В одних случаях для восстановления целостности и функции кишечного барьера необходимо улучшить мукоэпителиальный барьер, в других — проверить работу нейроэндокринной и нейроэнтерической систем, в третьих — непосредственно воздействовать на микробиоту кишечника. Восстановить микрофлору кишечника можно несколькими методами, при этом лучший способ модуляции заключается в использовании рациональной диеты, содержащей необходимое количество калорий, минералов и витаминов. Рекомендован рацион с высоким содержанием клетчатки, низким количеством углеводов и насыщенных жирных кислот. Еще одним способом модуляции микробиоты кишечника может быть устранение предрасполагающих состояний: необходимо контролировать течение СД и другой эндокринной патологии, постараться восстановить нарушенную моторику кишечника по возможности избежать приема ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, иммунодепрессантов, антидепрессантов.



Однако в клинической практике очень непросто использовать такой подход. Поэтому, назначая антибиотики, необходимо контролировать состояние микробиоты кишечника. Ведь при непосредственном контакте антибактериальных препаратов с кишечной микробиотой происходит сокращение бактериальной популяции, увеличивается синтез короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к избыточному росту патогенов и, в конечном итоге, к развитию антибиотикассоциированной диареи (ААД). В таких случаях следует прибегнуть к помощи биотерапии и назначить прием пребиотиков, пробиотиков или симбиотиков. В настоящее время на фармацевтических рынках широко представлены пробиотические препараты, содержащие различные штаммы лактобактерий (*Lactobacillus casei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. shirota*, *L. brevis*, *L. plantarum*), грамположительные кокки (*Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *S. intermedius*), грамотрицательные бациллы (*Escherichia coli* Nissle), грамположительные бациллы (*B. clausii*), бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantum*, *B. longum*, *B. thermophilum*, *B. lactis*), дрожжи (*Saccharomyces boulardii*).

**Пробиотики можно использовать для лечения и профилактики инфекционной диареи, повышения эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* и *Clostridium difficile*, нивелирования ААД, а также при СРК, СИБР, воспалительных заболеваниях кишечника а также при разнообразной экстрадигестивной патологии.**

Среди этого множества пробиотических препаратов необходимо выбрать один — максимально эффективный, безопасный и стабильный. Для этого необходимо знать биологические характеристики пробиотических штаммов, а также механизм их действия. При этом следует понимать, какой пробиотик целесообразно использовать: моно- или поликомпонентный, содержащий живые/мертвые бактерии или дрожжи, в какой дозировке и как длительно назначать препарат. Еще одним важным условием выбора пробиотика должны быть четкие знания о механизме действия, иммунологических и неиммунологических результатах его применения.

К иммунологическим полезным свойствам пробиотиков относят активацию макрофагов, повышающих уровень антигенов В-лимфоцитов и увеличивающих секрецию иммуноглобулина А, модуляцию цитокинового профиля, снижение чувствительности к антигенам продуктов питания. Спектр неиммунологических полезных свойств пробиотиков не менее широк: они способствуют усвоению пищи и конкурируют с патогенной микрофлорой за питательные вещества, изменяют локальный уровень рН, создавая тем самым неблагоприятную среду для роста патогенных организмов, продуцируют бактериоцины, нейтрализуют супероксидные радикалы, стимулируют секрецию муцина

эпителиальными клетками, расширяют барьерные функции кишечника, конкурируют с патогенной микрофлорой за адгезию, модифицируют производимые патогенами токсины.

Принимая во внимание факт уникальности механизма действия любого пробиотика, следует использовать биотерапию, специфичную к определенному пробиотическому штамму, то есть применять видо- и штамм-специфическую микробиологическую терапию. Одним из возможных способов решения данной проблемы может быть назначение препарата Энтерожермина, содержащего несколько штаммов *B. clausii*. За период пребывания на фармацевтическом рынке (с 1958 г.) этот препарат не только доказал свою эффективность, безопасность и стабильность, но и позволил тщательно изучить его первичные характеристики (таксономию), функциональные свойства (гастрорезистентность, резистентность к желчным солям, адгезивность по отношению к эпителиальным клеткам кишечника), хромосомную резистентность к антибиотикам и механизм действия.

Таксономическая характеристика *B. clausii* довольно проста: они относятся к надцарству прокариотов, царству бактерий, отделу фирмикут, классу бацилл, семейству бацилл, роду бацилл, вид – *B. clausii*, подвида *B. clausii* – OC, NR, SIN, T. Следует отметить, что эта таксономическая классификация *B. clausii* ратифицирована институтом Луи Пастера (Париж). В настоящее время порядок генома референс-штамма *B. clausii* полностью установлен и расшифрован. По своим основным микробиологическим свойствам *B. clausii* являются алкалофильными, грампозитивными микроорганизмами, непатогенными и убиквитарными (повсеместно распространенными) бактериями. Как представители рода *Bacillus* они способны формировать споры, имеющие высокую резистентность к физическим и химическим факторам. Способность к спорообразованию придает *B. clausii* устойчивость к кислой среде, повышению или понижению температуры; прорастание эндоспор происходит в тощей или подвздошной кишке.

Среди других важных свойств *B. clausii* следует особо выделить антимикробное и иммуномодулирующее. Антимикробные составляющие, присутствующие в супернатанте, не содержащем свободные клетки, отличаются относительно высокой термостабильностью: их активность продолжается на протяжении 20 мин после пребывания в среде при температуре 85°C. Эти вещества характеризуются как бактериоцин-подобные, поскольку их антимикробная активность чувствительна к воздействию проназы. *B. clausii* продуцирует лантибиотик типа А клаузин, который взаимодействует с липидным промежуточным соединением в биосинтезе полимеров стенок бактериальных клеток. Лантибиотики – это класс бактериоцинов, который действует на пептидогликан промежуточного соединения липида II, в результате чего образуются поры в цитоплазматической мембране и происходит лизис бактериальной клетки. Синтезируемый *B. clausii* лантибиотик типа А клаузин способен ингибировать рост *C. difficile*. Еще одно важное свойство *B. clausii* – это иммуномодулирующая функция: *B. clausii* стимулирует выработку фактора некроза опухоли (ФНО) из моноцитов человека путем деполимеризации β-глобулина олигомера с его β-глобулиновой, активирует Th1-иммунную реакцию и различные воспалительные реакции, способствует активации генов клеточной защиты.

В одном исследовании, которое было проведено под моим руководством была исследована степень экспрессии генов у здоровых добровольцев после приема *B. clausii*. Оказалось, что прием этих пробиотических штаммов сопровождался повышением активации 158 генов и снижением регуляции 256 генов. В частности, было отмечено 3,4-кратное увеличение активации гена β-дефензина-126. Дефенсины – это «природные антибиотики», которые являются катионными полипептидами, богаты цистеином, обеспечивают важную иммунологическую реакцию на чужеродные микроорганизмы.



Хотя пробиотики можно использовать для профилактики и лечения множества заболеваний, существует ряд проблем, связанных с их применением: необходимо знать механизм действия каждого штамма, оптимальную дозу, длительность применения, безопасность и стабильность препарата. Перед назначением пробиотика следует уточнить сведения о патогенности и эффективности пробиотика, возможности проведения острого и хронического теста на токсичность и не-трансмиссивной резистентности к антибиотикам (возможность передачи пробиотиками имеющегося у них свойства антибиотикорезистентности другим микроорганизмам).

Споры *B. clausii* впервые появились в продаже в Италии 3 ноября 1958 г. и на сегодняшний день присутствуют на рынке более 60 стран. На протяжении периода постмаркетингового исследования, которое длилось более 18 лет, было реализовано приблизительно 4,5 млн единиц препарата Энтерожермина, что говорит об очень высоком профиле безопасности. Следует подчеркнуть, что его антибактериальная резистентность, присущая *B. clausii*, носит генетический, хромосомный характер. Это означает, что *B. clausii* не передает свойство антибактериальной резистентности другим видам. В то время как другие пробиотические штаммы, обладающие антибактериальной резистентностью плазмидного типа, потенциально могут передавать ее патогенам.

В настоящее время накоплена огромная доказательная база эффективности применения пробиотиков при ААД и СРК, профилактике и лечении инфекционной диареи, в качестве вспомогательного средства для эрадикации *H. pylori* и *C. difficile*, лечении некротического энтероколита, коррекции непереносимости сахарозы, резервуарного илеита, поддержании ремиссии инфекционных заболеваний кишечника.

По данным проведенного нами исследования, дополнительный прием спор *B. clausii* ( $6 \times 10^9$ /сут) при проведении антигеликобактерной терапии амоксициллином и метронидазолом снижает вероятность возникновения ААД по сравнению с плацебо. Кроме того, пациенты, получавшие препарат Энтерожермина, реже страдали от диареи, тошноты и эпигастральной боли. В другом исследовании, также проведенном под моим руководством, было показано, что однократный прием *B. clausii* обладает такой же эффективностью в лечении СИБР, как монотерапия метронидазолом, левофлоксацином или сочетанием метронидазола и левофлоксацина.

В настоящее время знания о микробиоте занимают важное место в нормальном функционировании человеческого организма. Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника приводит к возникновению дисбиоза и способствует развитию различных гастроэнтерологических и экстрадигестивных заболеваний. Преодолеть явления дисбиоза можно посредством рационализации питания и приема пробиотиков, в ряде случаев возможно применение фекальной трансплантации (диарея, индуцированная *C. difficile*). Выбирая пробиотик, следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим доказанными иммунологическими и бактериоцидными характеристиками. В настоящее время для широкого клинического применения доступен пробиотик, содержащий штаммы *B. clausii* (Энтерожермина), обладающий высоким профилем эффективности, безопасности и стабильности.

Эстафету плодотворного научного общения подхватил директор Национального института гастроэнтерологии и терапии Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов, который представил участникам телемоста доклад на тему: «Микробиота кишечника при коморбидности в современной гастроэнтерологии».

– Проблема коморбидности хорошо знакома каждому практикующему врачу, при этом гастроинтестинальная коморбидность гораздо более широко распространена, чем междисциплинарная. Ярким примером одновременного существования гастроинтестинальной и междисциплинарной коморбидности является метаболический синдром (МС). В этой патологии интересы гастроэнтерологов определяются развитием и прогрессированием стеатоза печени, эволюция которого происходит в несколько этапов через стеатогепатит и стеатогепатит с фиброзом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Известно, что неалкогольная жировая болезнь



печени (НАЖБП) в 20% случаев прогрессирует в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который в 20% случаев эволюционирует в цирроз печени, а ГЦК у отдельных пациентов может развиваться, минуя стадию цирроза печени.

В настоящее время широко обсуждаются вопросы вероятных летальных исходов у таких больных: к смерти пациента с МС чаще приводят события, связанные с коронарным риском и атеросклерозом, или состояния, обусловленные развитием фиброза и цирроза печени. Было проведено несколько исследований, в которых оценивался долгосрочный прогноз у больных НАЖБП. Длительное 28-летнее наблюдение за пациентами с НАЖБП показало, что риск смерти у больных НАЖБП на 69% выше, чем в общей популяции. Вероятность летального исхода у пациентов с НАСГ на 86% превышает общепопуляционную, в то время как риск смерти у пациентов со стеатозом печени или слабым фиброзом не выше такового в общей популяции.

В то же время есть данные, доказывающие связь между НАЖБП и сердечно-сосудистым риском. В одном исследовании была убедительно продемонстрирована зависимость между гистологической картиной печени и атерогенно измененным липидным профилем, повышенным сердечно-сосудистым риском. На основании чего авторами исследования был сделан вывод о наличии прямой корреляционной связи между степенью гистологического поражения печени и атерогенным изменением липидного спектра крови, а также повышением сердечно-сосудистого риска. На основании имеющихся в настоящее время статистических данных можно утверждать, что в когорте больных МС лидируют причины смертности, связанные с атеросклеротическим поражением. Вероятно, данный факт можно объяснить тем, что в этой популяции больных атеросклеротический процесс прогрессирует быстрее, чем цирроз печени. Изучение взаимосвязи между НАЖБП и атеросклерозом указывает на то, что поражение как печени, так и сосудов индуцирует практически одни и те же воспалительные медиаторы. Таким образом, провоспалительное состояние, обуславливающее прогрессирование и трансформацию стеатоза в стеатогепатит, может также индуцировать возникновение проатерогенных изменений.

Поэтому точки соприкосновения таких, на первый взгляд, совершенно независимых событий, как НАЖБП и сердечно-сосудистая патология, вполне отчетливы: это абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и гипергликемия, снижение уровня ЛПВП и повышение уровня ЛПНП, СД или нарушение толерантности к глюкозе, хроническая болезнь почек, гиперурикемия и гиперцистеинемия, гиповитаминоз D<sub>3</sub> и гипоадипонектинемия, хроническое воспаление, гиперкоагуляция и нарушенный фибринолиз. Инсулинорезистентность – это важный «перекресток» в лечении стеатоза и фиброза, который представляет собой серьезную платформу, на которой развиваются практически все важные события при МС.

Сохраняется актуальность популярной теории «двух ударов» в патогенезе НАЖБП: после первоначального воздействия этиологических факторов в нормальной печени развиваются явления стеатоза, а на последующем этапе, после второго удара, стеатоз превращается в стеатогепатит. В последнее время все большее внимание в патогенезе НАЖБП отводится кишечной микрофлоре. Доказано, что НАЖБП ассоциирована с СИБР и повышением проницаемости кишечной стенки (в том числе для свободных жирных кислот). Некоторые продукты жизнедеятельности патогенных бактерий, такие как этанол, фенолы, аммиак, могут быть потенциально гепатотоксичными. Например, липополисахариды, входящие в состав кишечной стенки грамотригативных бактерий, активируют TLR-4 рецепторы, способствуя тем самым

Продолжение на стр. 12

# Международный телемост Украина — Италия — Объединенные Арабские Эмираты: инновационные подходы в гастроэнтерологии

Продолжение. Начало на стр. 10

развитию инсулинорезистентности, стеатоза, воспаления и фиброгенеза. Дисбиотически измененная микрофлора продуцирует ферменты, катализирующие трансформацию холина в другие вещества, приводя к истощению запасов холина, необходимого для экспорта липидов из печени.

**В настоящее время предельно ясно, что микрофлора кишечника у пациентов с НАЖБП кардинально отличается от таковой у здоровых лиц. Изучение видового состава кишечной микрофлоры показало, что у больных НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами отмечается снижение популяции бактероидов и возрастание численности фирмикотов. Таким пациентам с нарушением кишечной микрофлоры нужно как можно раньше проводить соответствующую медикаментозную коррекцию, желательную до того момента, как у больного разовьется цирроз печени или его декомпенсация.**

В развитии стеатоза и фиброза печени значительную роль отводят нарушению кишечной проницаемости. В одном исследовании было доказано, что больные НАЖБП (n=35) чаще страдают СИБР (данные дыхательного теста), у них нарушена кишечная проницаемость (результаты теста экскреции <sup>51</sup>Cr-EDTA с мочой) и прочность межклеточных соединений (данные иммуногистохимии) по сравнению с контролем. При этом степень кишечной проницаемости, частота возникновения СИБР коррелируют с тяжестью стеатоза печени, но не зависят от наличия стеатогепатита. Именно эта повышенная кишечная проницаемость может играть важную роль в патогенезе депонирования печеночного жира: изменяется активность патоген-ассоциированных молекулярных моделей, которые должны пройти через кишечный барьер и активировать TLR-4 рецепторы. Если кишечный эпителий не справляется с выполнением барьерной функции, происходит нарушение активации TLR-4 рецепторов, что в свою очередь запускает каскад последовательных процессов, приближающих трансформацию здоровой ткани печени в цирротически измененную.

Нарушение состава микрофлоры кишечника также оказывает значимое влияние на развитие стеатогепатита и его прогрессирование вплоть до цирроза печени. Дисбиоз приводит к увеличению высвобождения провоспалительных цитокинов, что на фоне повышения кишечной проницаемости способствует транслокации бактерий и эндотоксинов в кровяное русло. Качественное и количественное нарушение состава кишечной микрофлоры индуцирует нарушение портосистемного шунтирования и способствует развитию печеночной энцефалопатии. Стеатогепатит может формироваться и под влиянием кишечных эндотоксинов. Прием алкоголя, избыточное употребление калорийной пищи сопровождается увеличением содержания кишечных эндотоксинов, циркулирующих в портальной системе, что вызывает активацию макрофагов печени и продукцию провоспалительных цитокинов.

Лечение жировой болезни печени базируется на следующих постулатах: устранение причины развития заболевания, отказ от приема алкоголя, модификация образа жизни, фармакологическая коррекция метаболических нарушений, гепатопротекторная терапия (эссенциальные фосфолипиды — ЭФЛ, урсодезоксихолевая кислота, растительные гепатопротекторы, антиоксиданты, аминокислоты). Однако в последнее время в терапии НАЖБП с целью коррекции микрофлоры все чаще используются пробиотики, которые к тому же помогают контролировать уровень холестерина в крови.

В настоящее время одним из самых популярных пробиотиков является препарат Энтерожермина, содержащий штаммы *B. clausii*. За время его практического применения с 1958 г. накоплен колоссальный материал, являющийся доказательной базой эффективности

и безопасности препарата. *B. clausii* участвует в синтезе уникального антисептика — дипиколиновой кислоты, что объясняет наличие антибактериальных свойств у этого пробиотика. При производстве пробиотического препарата, содержащего штаммы *B. clausii*, использована уникальная технология — в капсулах содержатся споры бактерий. Это позволяет *B. clausii* беспрепятственно преодолевать различные физиологические барьеры в виде кислого желудочного содержимого, агрессивного панкреатического секрета, желчи и попадать в тонкий кишечник практически в неизменном виде, где споры прорастают и начинают размножаться. *B. clausii* обладает двойным пробиотическим эффектом: угнетает рост патогенной и условно патогенной флоры и восстанавливает нормальную микрофлору кишечника. Препарат Энтерожермина минимально взаимодействует со многими антибиотиками, поэтому в данном случае проблема несовместимости пробиотиков с антибиотиками не возникает. Доказана неспособность *B. clausii* передавать ген антибиотикорезистентности другим микроорганизмам. Положительные результаты после приема препарата Энтерожермина появляются на вторые сутки: 79% пациентов отмечают нормализацию частоты и консистенции кала, 86% больных констатируют уменьшение выраженности вздутия живота. Препарат Энтерожермина хорошо переносится. Доказано, что *B. clausii* оказывает антимикробное действие на условно патогенную и патогенную микрофлору, ротавирусы и аденовирусы (за счет синтеза каталазы и дипиколиновой кислоты), стимулирует рост лактобактерий, поддерживает метаболическую активность и нормализует процессы пищеварения (за счет продукции липазы, амилазы и аминокислот).

Большое значение имеет использование пробиотиков при проведении эрадикационной терапии *H. pylori*. Помимо огромной базы международных исследований, данный факт был подтвержден в работе профессора Г.Д. Фадеенко (Харьков), которая в 2009 г. проанализировала роль пробиотических штаммов *B. clausii* в антихеликобактерной терапии: «Дополнительное назначение препарата Энтерожермина в составе стандартной антихеликобактерной терапии способствует достоверно более быстрому купированию диспепсического синдрома и восстановлению качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника. Назначение препарата Энтерожермина может быть рекомендовано при проведении эрадикации *H. pylori* с целью предупреждения развития нарушений микрофлоры толстого кишечника. Уровень эрадикации геликобактерий при применении пробиотика Энтерожермина является удовлетворительным и составляет 90,3%. Пробиотическая терапия с использованием препарата Энтерожермина хорошо переносится пациентами и не сопровождается возникновением побочных эффектов».

Возможность применения препарата Энтерожермина в эмпирической терапии диарейного синдрома исследовал профессор И.Н. Скрыпник, который доказал ингибирующую активность *B. clausii* в отношении золотистого стафилококка, клостридии, микрококков, лактококков, рота- и аденовирусов. По данным исследования начало пробиотического эффекта наблюдается уже через 2 часа после приема препарата.

Мы также имеем опыт клинического применения Энтерожермина при разнообразной патологии. Исследовав эффективность препарата Энтерожермина у больных СРК, было установлено, что прием этого пробиотического препарата способствует уменьшению выраженности клинической симптоматики, нормализации бактериального спектра в копрограмме. Мы имеем опыт назначения препарата Энтерожермина пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Комплексное лечение с включением пробиотических штаммов *B. clausii* ассоциировано с увеличением эффективности консервативной терапии, восстановлением микробиоценоза содержимого толстой кишки.

Спектр приложения препарата Энтерожермина достаточно обширен — существует масса клинических

ситуаций, где применение штаммов *B. clausii* будет целесообразным:

- профилактика ААД и коррекция нарушений микрофлоры после приема антибактериальных препаратов;
- профилактика постинфекционного СРК и коррекция иммунологических нарушений микрофлоры кишечника на фоне ОРВИ;
- восстановление микрофлоры при токсических поражениях ЖКТ;
- функциональные расстройства любого генеза и пищевая непереносимость;
- деконтаминация кишечника при остром панкреатите.

Таким образом, для лечения и профилактики разнообразных коморбидных состояний с целью нормализации микрофлоры кишечника может использоваться пробиотический препарат Энтерожермина.



Следующий доклад «Кишечная микробиота: роль и пути коррекции», представленный членом-корреспондентом НАМН Украины, главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения по специальности «Гастроэнтерология», заведующей кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НАМНО им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук, профессором Натальей Вячеславовной Харченко, вызвал глубокий интерес у аудитории телемоста.

Достаточно часто врачи недооценивают отдельный мощный орган человеческого организма — микробиоту. Тело человека на 90% состоит из микроорганизмов и вирусов и лишь на 10% — из собственных тканей. Мы являемся вселенной, в которой живут и другие формы жизни — бактерии и вирусы. Наш организм — это сложная биологическая система. Микроорганизмы оказывают такое большое влияние на различные аспекты здоровья человека, включая иммунитет, воспалительные заболевания и ожирение. Более 60% микрофлоры человека находится в кишечнике. Масса нормальной кишечной микрофлоры составляет более 2,5 кг, численность — 10<sup>14</sup> КОЕ (около 500 биологических видов).

Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов, она обменивается генетическим материалом с клетками хозяина. В результате этих взаимодействий микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие организму хозяина и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. Микрофлора имеет огромный метаболический потенциал.

Нарушения состава микробиоты может спровоцировать развитие различных заболеваний, в том числе у детей — энтероколит у детей, у взрослых — ожирение, СД, МС, СРК, воспалительные заболевания кишечника. Одной из распространенных причин нарушения кишечного биоценоза является злоупотребление антимикробными препаратами (АМП). По данным Американского колледжа врачей, 64% назначений АМП в стационарах являются необоснованными. В странах Евросоюза ежегодно потребляется более 13 200 тонн АМП, из этого количества 1/3 используется в ветеринарии, в том числе так называемые кормовые АМП — стимуляторы роста домашних животных, которые в конечном итоге также попадают в организм человека. Даже однократный прием АМП настолько сильно изменяет микробиоценоз, что состав кишечной микрофлоры уже никогда не вернется к исходному состоянию.

Функции кишечной флоры многогранны и разнообразны. Микробиота принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов), выводит из организма токсические продукты вместе с кишечным содержимым, утилизирует субстраты в реакциях метаболизма для своих нужд. Микрофлора участвует в образовании полноценного

надэпителиального слизистого слоя, защищает слизистую оболочку кишечника от деградации, физической и химической агрессии, атак микроорганизмов, бактериальных токсинов и паразитов. От нормального функционирования микрофлоры зависит активность глюкагонподобных пептидов I и II, которые влияют на чувство голода, на массу жировой ткани, инсулинорезистентность, проницаемость, воспаление слизистой оболочки кишечника.

Кроме того, патогенные штаммы кишечной микрофлоры, соединяясь с нитратами (которые постоянно поступают в организм с пищей), способствуют образованию нитритов, а нитриты проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают повреждающее действие на миелиновую оболочку и способствуют развитию болезни Альцгеймера.

Принципы лечения дисбиоза заключаются в диетической коррекции, лечении основной патологии, деконтаминации условно патогенной флоры, дегельминтизации, восстановлении эубиоза. Улучшить результаты лечения можно путем модификации образа жизни и увеличения физической нагрузки, проходя 3-4 тыс. шагов в день, делая 15-минутную утреннюю зарядку. Диетотерапия предполагает обогащение рациона питания за счет незаменимых нутриентов (витаминов групп В, С, кверцетина, L-карнитина) при сохранении адекватного количества белка.

Следует рекомендовать прием так называемых бифидогенных факторов, то есть пищи для микрофлоры. Когда человек поел, это не значит, что он покормил свою кишечную микрофлору, ведь современная пища лишь на 30% удовлетворяет потребность микробиоты в питании (ежедневная потребность микроорганизмов толстой кишки в ферментируемых углеводах составляет порядка 300 г/сут). Наибольшее значение для микробиоты имеют устойчивые или ферментируемые углеводы: фруктаны (олигофруктоза, инулин, псилиум), олигосахариды бобовых (соя, горох, чечевица, красная фасоль), бифидогенные витамины (пантотеновая кислота, содержащаяся в моркови, витамины А, С, Е, каротиноиды), соли кальция (молочные продукты), селен. В нашем питании должны преобладать ферментируемые, неперевариваемые углеводы. Именно они достигают толстой кишки, и с ними взаимодействует микрофлора, извлекая для себя питание, помогая восстановиться слизистой оболочке за счет усиления синтеза короткоцепочечных жирных кислот. К таким углеводам относятся фруктовые, галактозные и крахмальные олигомеры.

Характеризуя общепринятую пирамиду питания пациентов с дисбиозом, надо отметить, что она не может быть идеальной для всех. Любая пирамида должна учитывать географическое расположение, генетические особенности, национальные привычки и возможности человека. В основе пирамиды питания, утвержденной ВОЗ и принятой в середине прошлого века, лежало 11 порций злаковых. В настоящее время состав и структура пирамиды питания пересмотрены Гарвардским университетом, но пока не утверждены ВОЗ. Теперь в основе пирамиды питания лежат фрукты и овощи, затем идут белковые продукты, а только потом зерновые; на верхушке пирамиды расположены жиры растительного происхождения и натуральные сладости. Именно этот вариант питания будет способствовать сохранению микрофлоры и укреплению здоровья.

**Правильное питание – это неотъемлемая составляющая в коррекции микрофлоры кишечника.**

Пациентам с дисбиозом показано нежирное отварное мясо, рыба, творог, каши (гречневая и овсяная); продукты, богатые пищевыми волокнами (злаки, отруби, овощи, фрукты, каши, водоросли, грибы) и содержащие органические кислоты (кисломолочные продукты, фруктовые соки). При дисбиозе целесообразно ограничить потребление углеводов, жиров и цельного молока. Показаны антиоксиданты, инулин, ω-жирные кислоты, витамины группы В, фрукты,



овощи, листовая зелень, цинк, фосфосерин, глутамин, таурин. Желательно ограничить простые углеводы, оказывающее повреждающее действие на слизистую оболочку.

Если микрофлора «недоедает» и не получает достаточное количество необходимых питательных веществ, увеличивается рН содержимого кишечника, возрастает токсемия, которая прямо коррелирует с увеличением риска канцерогенеза. Пищевые ферментируемые волокна не перевариваются в пищеварительном тракте, но утилизируются микрофлорой кишечника. Пищевые волокна содержатся в продуктах переработки хлебных злаков: отработанных отрубях (30,6 г пищевых волокон на 100 г продукта), ржи (12,7 г), непросеянной муке (11,5 г), темной муке (8,7 г), овсяной крупе (7,2 г), белой муке (3,5 г), рисе (2,7 г). Пищевые волокна есть также в съедобных частях фруктов и овощей: горох стручковой (6,3 г пищевых волокон на 100 г продукта), капуста (3,4 г), картофель (3,4 г), морковь (2,9 г), клубника (2,1 г), бананы (1,8 г), слива (1,5 г), яблоки (1,4 г), лук (1,3 г), вишня (1,2 г). Очень важным источником неперевариваемых углеводов являются бобовые. Современные нормы питания предусматривают, что суточный рацион взрослого человека должен содержать 30-40 г (до 70 г) пищевых волокон. Считается, что современный человек хронически недоедает пищевые волокна: их дефицит в суточном рационе составляет 15-20 г (до 50%).

Нормальному росту микрофлоры толстой кишки препятствует избыточное белковое питание, прием антибиотиков, недостаток витамина В<sub>4</sub> и пантотеновой кислоты, рибофлавина, солей кальция.

«Этот микробный мир необходимо хорошо кормить», – утверждает Нелли Кельнер. Именно правильное питание лежит в основе коррекции дисбиотических нарушений. Каждый врач должен разбираться в вопросах диетической коррекции дисбиоза и обязательно учить этому наших пациентов, ведь только тогда возможно предупредить развитие целого ряда заболеваний.

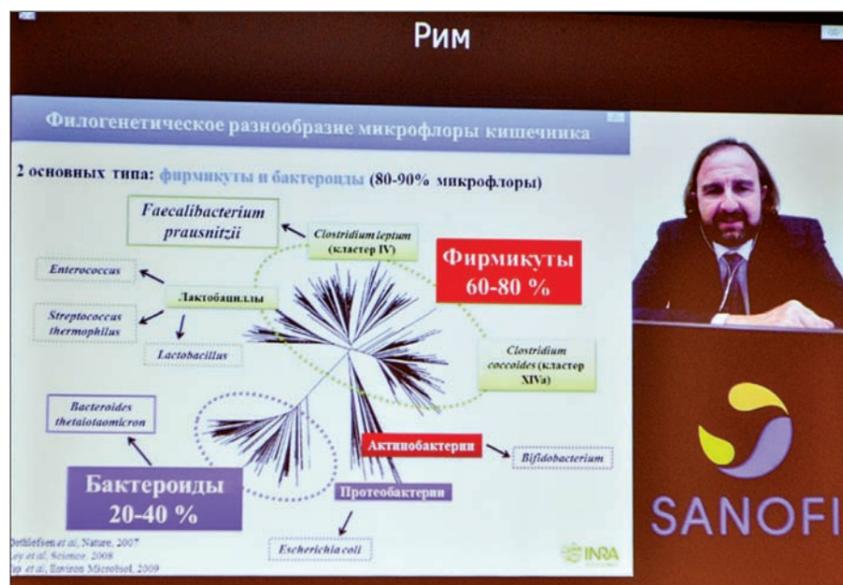
Плодотворное научное общение продолжил **председатель научного комитета школы гастроэнтерологии ОАЭ, вице-президент Ассоциации гастроэнтерологии и эндоскопии стран Среднего Востока и Африки, профессор А. Даджани**, который представил вниманию слушателей доклад на тему: «Лечение НАЖБП: где мы находимся?»



– Лечение НАЖБП является одной из самых актуальных клинических проблем. Известно, что наиболее часто причиной смерти больных НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), пациентам с НАСГ присущ высокий уровень смертности от патологии печени, тогда как пациенты с поздней стадией фиброза или циррозом печени находятся в группе повышенного риска развития ГЦК. Следует отметить, что имеющиеся данные о влиянии НАЖБП на ССЗ, очевидно, не соответствуют относительно небольшому числу пациентов с НАСГ в группе НАЖБП; НАЖБП необходимо лечить, независимо от наличия НАСГ, чтобы уменьшить бремя ССЗ, вызванных НАЖБП. Доказано, что НАЖБП, диагностированная при помощи ультразвукового метода исследования или на основании повышения уровней АЛТ или ГГТ, является независимым фактором риска для развития СД 2-го типа.

Лечение НАЖБП основывается на коррекции патогенетических механизмов, способствующих ее развитию (инсулинорезистентность). Одним из условий успешного лечения НАЖБП является нормализация массы тела при помощи диеты, физических нагрузок и лекарственных средств (тиозолидиндионы, метформин, орлистат, пребиотики и пробиотики, гиполлипидемические средства, антиоксиданты, цитопротекторы. Следует особо подчеркнуть, что все существующие методы лечения НАЖБП являются экспериментальными, так как нет достаточной доказательной базы эффективности применения того или иного препарата.

Одним из основных направлений в лечении НАЖБП является модификация образа жизни. В настоящее



время пока еще нет консенсуса, который бы регулировал интенсивность и продолжительность физических упражнений. Известно, что физические нагрузки средней интенсивности длительностью 150-300 мин/нед в течение 16-20 недель способствуют значительному снижению уровня внутрипеченочных триглицеридов, независимо от потери массы тела ( $p < 0,05$ ). Четырехмесячные аэробные упражнения по сравнению с анаэробными тренировками с отягощением приводят к достоверному уменьшению содержания жира в печени, улучшению чувствительности к инсулину ( $p < 0,001$ ). Программу физических упражнений следует подбирать в зависимости от текущего уровня активности пациентов.

**Важный аспект в лечении НАЖБП – это снижение массы тела, которое достигается посредством ограничения приема калорийной пищи и физической нагрузки. В настоящее время для предупреждения прогрессирования заболевания рекомендуется снизить массу тела на 3-5%, если же сокращение веса достигает 7-10% – это ведет к значительному уменьшению стеатоза печени, снижению активности воспалительного процесса и улучшению гистологической картины.**

НАЖБП не является показанием к бариатрическому хирургическому вмешательству, оперативное лечение используется только в исключительных ситуациях.

Еще одна проблема – это инсулинорезистентность, для ее преодоления могут использоваться самые различные препараты. Метформин улучшает чувствительность к инсулину путем ингибирования глюконеогенеза и липогенеза, увеличивает уровень периферической глюкозы и скорость поглощения жирных кислот. Однако этот эффект не является долгосрочным, ни в одном исследовании не доказана способность метформина улучшать гистологию печени у больных НАСГ. Пиоглитазон снижает инсулинорезистентность, модифицирует дифференциацию адипокинов, ингибирует ангиогенез, уменьшает уровень лептина, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень некоторых интерлейкинов. Однако после прекращения приема этого препарата часто возникают явления кардиотоксичности, увеличивается масса тела, возрастает риск переломов, рака простаты и мочевого пузыря.

Препарат, который известен как RG-125, представляет собой уникальный инсулиновый синтетайзер, воздействующий на анти-микроРНК mir103/107. RG-125 способствует снижению уровня гликемии натощак, уменьшению концентрации инсулина и уровня триглицеридов в печени.

Фибраты и фенофибраты не подтвердили своей эффективности в лечении НАЖБП. Статины способствуют нормализации АЛТ, но не влияют на гистологическую картину ткани печени.

Витамин Е известен как средство для торможения оксидативного стресса. В клинической практике витамин Е используется в виде монотерапии, а также в комбинации с физической нагрузкой, витамином С, пиоглитазоном, ЭФЛ и силимаринном. Прием витамина Е способствует нормализации уровня АЛТ, однако не влияет на гистологию печени. Следует помнить, что высокие дозы витамина Е увеличивают общую смертность, провоцируют развитие рака предстательной железы и геморрагического инсульта.

Продолжение на стр. 14

## Международный телемост Украина — Италия — Объединенные Арабские Эмираты: инновационные подходы в гастроэнтерологии

Продолжение. Начало на стр. 10

S-аденозилметионин ослабляет этанол-индуцированный окислительный стресс, но не имеет серьезной доказательной базы в отношении НАЖБП. Урсодезоксихолевая кислота ингибирует восстановление ДНК, обладает генотоксической и антигенной активностью, но не имеет гистологической картины печени. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы показаны пациентам с артериальной гипертензией и НАЖБП, так как ингибирование синтеза ренина приводит к улучшению функционирования клеточной сигнальной системы, торможению фиброза. Пробиотики предотвращают бактериальную транслокацию, предупреждают накопление жира в печени и развитие митохондриальной дисфункции. Пентоксифиллин (ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа) оказывает антиоксидантное, антифибротическое действие, ингибирует ФНО, улучшает микроциркуляцию. Относительно недавно появился новый препарат симтузумаб, продемонстрировавший достаточно высокую эффективность в снижении фиброза печени и цирроза. В лечении НАЖБП могут использоваться и другие лекарственные средства (обетихолевая кислота, экспериментальные препараты GFT-505 и DUR-928, арамхол).

Среди множества гепатопротекторов ЭФЛ обладают высокой эффективностью и хорошо защищают печень от неблагоприятных воздействий. ЭФЛ восстанавливают и поддерживают стабильность гепатоцитов, активируют фосфолипидзависимые ферменты, улучшают метаболизм липидов, вызванный ускоренным синтезом липопротеинов в печени, активируют синтез РНК и, в результате, нормализуют метаболизм белков. Кроме этого, ЭФЛ увеличивают синтез гликогена в печени, улучшают детоксикационную функцию печени, преобразуют нейтральные жиры и холестерин в легко метаболизируемые формы, снижают жировую инфильтрацию гепатоцитов.

**Применение ЭФЛ показано при лечении таких заболеваний, как жировая дистрофия печени, гепатит различной этиологии, цирроз, нарушение функции печени, обусловленное различными сопутствующими заболеваниями.**

Нами было проведено неэкспериментальное рандомизированное проспективное исследование, в котором исследовалась эффективность ЭФЛ в лечении пациентов с НАЖБП. В этом исследовании приняли участие пациенты с первичной (n=113) и вторичной (n=211) НАЖБП, возникшей на фоне различных сопутствующих заболеваний. Все больные были распределены на три группы в зависимости от генеза НАЖБП: в 1-ю группу вошли пациенты с первичной НАЖБП; 2-ю группу составили больные НАЖБП и СД 2-го типа, принимавшие метформин или пиоглитазон; 3-я группа была сформирована пациентами со вторичной НАЖБП и смешанной гиперлипидемией, которые получали аторвастатин или эзетимиб. Сформированные группы были сопоставимы между собой по гендерно-возрастным характеристикам, средним значениям массы тела и ИМТ. Нами были использованы стандартные критерии включения и исключения пациентов из исследования. Результаты обследования пациентов принимались для последующей статистической обработки при условии 80% соблюдения требований протокола исследования (прием лекарственного препарата, посещение консультаций и лабораторно-инструментальных исследований). Всем пациентам назначался один и тот же препарат — Эссенциале® форте Н. Первоначально рекомендовали прием ЭФЛ по 2 капсулы 3 раза в день в течение 24 недель, затем перешли на поддерживающую суточную дозу на протяжении 48 недель. Кроме ЭФЛ пациенты принимали метформин, пиоглитазон, аторвастатин или эзетимиб. Все пациенты должны были соблюдать диетические рекомендации и выполнять физические упражнения средней интенсивности. Общая продолжительность исследования составила 72 недели. После завершения лечения мы зафиксировали улучшение клинического состояния у представителей всех трех групп как по общим (астения, нарушения сна, раздражительность), так и по гастроинтестинальным (постпрандиальный дистресс-синдром, флатуленция, тошнота, изжога) симптомам, а также

интенсивности желтухи и степени гепатомегалии. Во всех трех группах отмечена положительная динамика печеночных трансаминаз — имело место достоверное снижение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ. Ультразвуковое исследование печени констатировало положительную динамику выраженности жировой инфильтрации: высокая степень жировой инфильтрации сменилась умеренной, а в некоторых случаях экзогенность ткани печени достигла нормальных значений. Подобную картину мы отметили при анализе данных эластографии печени: выраженные стадии фиброза сменились более низкими, в некоторых случаях плотность печеночной ткани достигла нормативных значений. Общий регресс фиброза составил 3 кПа/пациент. Таким образом, ЭФЛ входящие в состав Эссенциале® форте Н способствовали значительному уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания, нормализации уровня печеночных трансаминаз, улучшению результатов ультразвукового и эластографического исследования печени во всех трех группах пациентов. Полученные данные означают, что терапию ЭФЛ следует продлить до 12 месяцев.

Таким образом, ЭФЛ, используемые в качестве дополнительной терапии НАЖБП, приводят к достоверному клиническому улучшению: уменьшению выраженности общих и гастроэнтерологических симптомов заболевания, значительному снижению уровней АСТ и АЛТ (p=0,001), улучшению показателей ультразвукового исследования, более выраженному в группе вторичной НАЖБП (p=0,07). Терапия ЭФЛ способствовала улучшению показателей фибросканирования, которое было менее выражено в группе первичной НАЖБП по сравнению с группой вторичной НАЖБП со средним снижением жесткости печени в 3,1 кПа/пациента. В таких случаях целесообразно продлить лечение до стабилизации состояния пациента. Полученные данные являются весьма многообещающими, их можно считать достойным основанием для проведения более масштабных многоцентровых исследований.

Заключительный доклад в работе видеоконференции на тему «Место ЭФЛ в лечении заболеваний печени» представил президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой терапии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.



— Известно, что эволюция хронических заболеваний печени происходит в несколько этапов — стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз. При этом патологический процесс затрагивает жизненно важную структуру печени — гепатоцит, в мембране которого находится большое количество фосфолипидов. Именно ФЛ играют значительную роль в функционировании клеточной мембраны и сохранении структуры печени.

Молекулярные механизмы повреждения клеточных мембран гепатоцитов заключаются в снижении текучести и повышении проницаемости, нарушении связывания и включения крупных лигандов и гликопротеинов в мембраны, изменении транспорта малых лигандов, нарушении функции мембранных ферментов, образовании аномальных митохондрий, изменении антигенных свойств мембраны.

Восстановление структуры и функции гепатоцитов происходит посредством повышения активности и текучести мембран, активации расположенных в мембране фосфолипид-зависимых ферментов, ингибирования процессов перекисного окисления липидов, снижения чувствительности мембран к повреждающему действию лимфоцитов.

ЭФЛ способствуют восстановлению структурной и функциональной целостности гепатоцитов, что становится возможным благодаря разнообразным механизмам действия ЭФЛ: они обеспечивают встраивание полиненасыщенного фосфатидилхолина в мембранные структуры клеток печени, участвуют в регенерации клеточных мембран, улучшают процессы энергообразования в гепатоците. ЭФЛ увеличивают трансмембранный обмен питательных веществ и электролитов, усиливают активность ферментов, регулируемых

фосфолипидами, нормализуют или уменьшают активность процессов перекисного окисления липидов, тормозят образование соединительной ткани.

Доказательная база эффективности ЭФЛ при различных поражениях печени весьма убедительна и многочисленна: она насчитывает 248 клинических исследований (более 14000 пациентов), 139 открытых контролируемых исследований, 46 простых слепых исследований, 19 двойных слепых исследований, 18 исследований, проведенных с участием новорожденных и детей. Эффективность ЭФЛ изучалась на основании различных параметров: в 149 исследованиях были использованы три группы критериев (субъективные, клинические, биохимические), в 43 исследованиях применялись четыре группы критериев (субъективные, клинические, биохимические, гистологические), в 5 исследованиях были объединены пять групп критериев (субъективные, клинические, биохимические, гистологические, электронно-микроскопические). Следует подчеркнуть, что все эти исследования были проведены с использованием оригинального препарата Эссенциале®.

Особенность Эссенциале® форте Н, выгодно отличающая его от других препаратов, заключается в химическом составе препарата. Существует семь фракций фосфатидилхолинов с различным содержанием жирных кислот, при этом качественно и количественно преобладающим фосфатидилхолином является 1,2-дипальмитилфосфатидилхолин (DLPC), на его долю приходится 52% от всего количества фосфатидилхолинов. Именно в Эссенциале® форте Н — самое высокое содержание DLPC по сравнению с другими препаратами, представленными на рынке фосфолипидов/фосфатидилхолинов и лецитинов. Главным отличием DLPC от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной линолевой кислоты в 1-й позиции, что обеспечивает уменьшение компактности мембраны, увеличение гибкости и текучести мембраны, активацию мембранозависимых процессов обмена вещества в клетке. Эссенциале® форте Н обладает двойным механизмом действия: он восстанавливает поврежденные мембраны гепатоцитов и защищает печень от воздействия свободных радикалов.

**Показаниями для назначения Эссенциале и Эссенциале® форте Н являются НАСГ, алкогольный стеатогепатит, острый и хронический гепатиты различного происхождения, цирроз печени, перид- и постоперационное лечение при хирургическом вмешательстве на печени и желчевыводящих путях, токсикоз беременных, псориаз, радиационный синдром.**

Одна капсула Эссенциале® форте Н содержит 300 мг ЭФЛ. Стандартная схема назначения Эссенциале® форте Н предусматривает применение стартовых и поддерживающих доз. Первоначальная дозировка препарата — 2 капсулы 3 раза в сутки, поддерживающая доза — 1 капсула 3 раза в сутки. Минимальный курс лечения Эссенциале® форте Н составляет три месяца. Именно этот срок необходим для достижения стойкой положительной биохимической динамики.

Об этом свидетельствуют результаты проведенного нами исследования, в котором пациентам с алкогольным гепатитом рекомендовали 3-месячный прием Эссенциале® форте Н. Мы установили, что положительная биохимическая динамика появляется к третьему месяцу лечения. Более длительный 6-месячный прием Эссенциале® при алкогольном гепатите приводит к значительному уменьшению синдрома цитолиза и снижению активности воспалительного процесса в печени. После завершения 6-месячного курса приема Эссенциале® у большинства больных стабилизировались показатели АЛТ и АСТ. Кроме того терапия ЭФЛ способствовала снижению концентрации общего холестерина и триглицеридов у пациентов с жировым алкогольным гепатозом. Результаты проведенной пункционной биопсии печени через 6 месяцев от момента начала приема ЭФЛ зафиксировали уменьшение лейкоцитарной инфильтрации и снижение выраженности жировой дегенерации. Эссенциале® может применяться при алкогольном фиброзе печени: ЭФЛ уменьшают фиброгенный эффект этанола и предотвращают развитие фиброза в печеночной ткани.

Таким образом, ЭФЛ показаны для лечения всех форм хронических болезней печени. Применение ЭФЛ Эссенциале® форте Н способствует улучшению клинического состояния, уменьшению воспалительных реакций в ткани печени, торможению фиброза. ЭФЛ можно рассматривать в качестве патогенетического средства для лечения хронических заболеваний печени.

Подготовила Лада Матвеева



**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д. мед. н., професор; **И.Н. Скрипник**, д. мед. н., професор;  
**И.А. Коруля**, к. мед. н.; **И.Я. Лопух**, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии  
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

## Новости Европейской гастро-недели



24-28 октября 2015 г. в Барселоне (Испания) традиционно состоялась Европейская гастро-неделя (UEG Week), организатором которой стала Объединенная европейская гастроэнтерологическая федерация (UEGF). В рамках многочисленных параллельных сессий и симпозиумов выступили ведущие ученые Европы и мира, обсуждались проблемы патологии всех отделов пищеварительной системы, достижения и дальнейшие направления развития диагностической и лечебной эндоскопии органов пищеварения. В этой публикации будут затронуты только некоторые из услышанных докладов ведущих специалистов.



Н.В. Харченко

### Воспалительные заболевания кишечника

Ведение больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) остается одной из наиболее актуальных и сложных задач в современной гастроэнтерологии. Подтверждением этому служит то огромное внимание, которое было уделено на Европейской гастро-неделе проблеме ВЗК. Около 10 симпозиумов, посвященных различным аспектам этой проблемы, состоялись в рамках мероприятия. Несмотря на значительные успехи, достигнутые на протяжении последних десятилетий с приходом биологической терапии в лечении ВЗК, целый ряд задач остается нерешенным или решенным не в полной мере.

**Профессор Б. Дигнас (Германия)** в своем докладе отметил, что целью современной терапии ВЗК является не только снижение выраженности симптомов заболевания, но и достижение, а также последующее поддержание полной клинической и эндоскопической ремиссии, сопровождающееся полным заживлением слизистой. В аспекте поддержания ремиссии пока не существует четких алгоритмов, которые бы регламентировали, какие препараты, в какой дозе и как длительно должны использоваться для контроля ремиссии. Остается актуальным положение консенсуса по лечению язвенного колита и болезни Крона 2012 г., в котором говорится, что поддерживающая терапия 5-АСА должна быть длительной или постоянной, в том числе у больных со стойкой и длительной ремиссией, поскольку такая терапия предотвращает развитие колоректального рака.

В рамках сателлитного симпозиума компании «Такэда» **профессор Б. Станборн** отметил, что препараты биологической терапии из группы антагонистов фактора некроза опухоли у части больных при длительном применении теряют свою эффективность в связи с выработкой антител, поэтому актуальной остается задача разработки и внедрения новых препаратов биологической терапии в стандарты лечения больных ВЗК. Одним из новых препаратов биологической терапии, недавно получивших одобрение FDA и EMA в лечении язвенного колита и болезни Крона, является препарат Энтививо, действующее вещество которого известно под названием ведолизумаб. Ведолизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, антагонистом интегринных рецепторов, который селективно блокирует интегрин  $\alpha 4\beta 7$ . Интегрин  $\alpha 4\beta 7$  представляет собой поверхностно-клеточный гликопротеин, который экспрессирует на поверхности Т- и В-лимфоцитов, взаимодействует с молекулами клеточной адгезии слизистой толстой кишки (MAdCAM-1) и приводит к миграции лимфоцитов через эндотелий сосудистой стенки в зону воспаления слизистой кишечника. Компания «Такэда» планирует регистрацию ведолизумаба в Украине для лечения среднетяжелых и тяжелых, а также стероидзависимых и стероидрезистентных форм ВЗК.

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уже второе десятилетие является одной из топовых в гастроэнтерологии. Несколько симпозиумов на гастро-неделе было посвящено проблеме лечения ГЭРБ, оптимизации лечения ее осложнений, в частности пищевода Барретта.

**Профессор Д. Армстронг** представил некоторые ключевые обобщенные положения, касающиеся ведения больных с ГЭРБ, которые изложены Всемирной гастроэнтерологической ассоциацией (ВГА) в новом консенсусе 2015 г. С учетом различного экономического развития стран и регионов ВГА рекомендует следующий каскад в стратегии ведения пациентов с ГЭРБ.

### Странам с низким уровнем дохода рекомендуется:

- модификация образа жизни, оптимизация диеты, снижение веса;
- использование локально доступных, симптоматически эффективных безрецептурных лекарственных средств, в случае если они безопасны и дешевле в сравнении с рецептурными препаратами;
- использование максимально эффективной, доступной в регионе кислотосупрессивной терапии;
- Step up-терапия: антациды-альгинаты,  $H_2$ -блокаторы, ингибиторы протонной помпы (ИПП) однократно, ИПП 2 р/сут (с учетом доступности);
- приостановка терапии через 8 недель для оценки эффективности (ответа на лечение);
- при необходимости продление терапии с использованием минимально эффективных доз препаратов в прерывистом режиме или по требованию;

• использование стратегии «исследуй и лечи» в отношении *Hp*-инфекции у пациентов, нуждающихся в длительной кислотосупрессивной терапии;

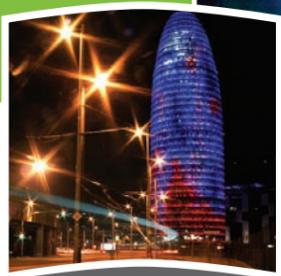
• использование лапароскопической антирефлюксной терапии для пациентов: со структурными изменениями пищевода (хиатальная пищеводная грыжа, стриктуры); высокообъемным рефлюксом (регургитация, аспирация), продолжающимися ночными симптомами, несмотря на 2-кратный прием ИПП.

По мнению профессора Д. Армстронга, рекомендации по ведению ГЭРБ должны быть следующими. Поскольку разные страны имеют значительные отличия между распространением и частотой первичной диагностики ГЭРБ, симптоматическими проявлениями заболевания и инфицированностью *Hp*, в различных регионах рекомендованы разные стратегии ведения больных с ГЭРБ. Так, в регионах с высокой *Hp*-инфицированностью оптимальной и более экономичной является стратегия «исследуй и лечи» (test and treat), тогда как в регионах с низкой *Hp*-инфицированностью преимущество над test and treat имеет стратегия эмпирического назначения кислотосупрессивной терапии.

В своем докладе **профессор Khean Lee Goh (Малайзия)** отметил высокое значение препаратов ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний и представил анализ эффективности различных поколений ИПП. В частности, была отмечена высокая эффективность ИПП в отношении кислотосупрессии, доступности и эффективности в лечении ГЭРБ. Тем не менее есть пациенты, которые не отвечают на использование стандартных ИПП, что требует усовершенствования свойств этого класса препаратов, поиска новых, более мощных блокаторов секреции соляной кислоты. В качестве одного из успехов современной антисекреторной терапии Khean Lee Goh отметил разработку и внедрение в клиническую практику ИПП с модифицированным высвобождением действующего вещества, в частности декслансопрозол. В сравнении с любыми другими используемыми в настоящее время ИПП декслансопрозол обладает рядом преимуществ – препарат является мономером лансопрозола и содержит две формы: с быстрым и замедленным высвобождением действующего вещества, что обеспечивает более длительный кислотосупрессивный эффект. Положительная оценка формы ИПП с модифицированным высвобождением действующего вещества (MR-PPI) также дана в глобальном консенсусе 2015 г. по ГЭРБ.

**Профессор Carmelo Scarpignato (Италия)** отметил, что остается значительная группа пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, не отвечающих на терапию ИПП. В своем докладе он представил направления изучения эффективности новых препаратов для кислотосупрессии, на которые возложены надежды в отношении преодоления недостаточной эффективности предыдущих групп антисекреторных препаратов. Значительный успех достигнут в исследовании препарата вонопрозан, который принадлежит к группе калийконкурентных блокаторов кислотопроизводства (P-CABs). Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата вонопрозан в лечении больных с ГЭРБ. В заключение докладчик отметил, что вонопрозан является первым P-CABs, который в клинических исследованиях (Hunt, Scarpignato, Clin Transl Gastroenterol, 2015) продемонстрировал более высокую эффективность в достижении кислотосупрессии в сравнении с ИПП у пациентов с тяжелыми формами эзофагита, а также более высокий уровень эрадикации при использовании в схемах антихеликобактерной терапии.

Продолжение на стр. 16



- продолжительная терапия у пациентов с частыми симптомами рефлюкса, стриктурами, пищеводом Барретта;
- использование стратегии «исследуй и лечи» в отношении инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*) у пациентов, нуждающихся в длительной кислотосупрессивной терапии.

### Странам со средним и высоким уровнем дохода рекомендуется:

- продолжение терапии ИПП до 8-12 недель с последующей оценкой и:
  - при неэффективности: ИПП 2 р/сут;
  - использование ИПП с модифицированным высвобождением действующего вещества MR-PPI (более 14 ч кислотосупрессии, если доступны);
  - переход на MR-PPI или обычные ИПП 2 р/сут в течение 8-12 недель в случае отсутствия или неполного ответа на первичную терапию;
- приостановка терапии для анализа симптоматики и переоценки эффективности лечения;
- при необходимости продление терапии с использованием минимально эффективных доз препаратов в прерывистом режиме или по требованию;
- модификация образа жизни, оптимизация диеты, снижение веса;
- продолжительная терапия у пациентов с частыми симптомами рефлюкса, стриктурами, пищеводом Барретта;

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д. мед. н., профессор; **И.Н. Скрипник**, д. мед. н., профессор; **И.А. Коруля**, к. мед. н.; **И.Я. Лопух**, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

## Новости Европейской гастроинтестинальной недели

Продолжение. Начало на стр. 15

### Целиакия

Свой доклад профессор **Ilma Rita Korponay-Szabo (Венгрия)** посвятила проблемным вопросам диагностики целиакии. Целиакия – HLA-DQ2/8-зависимая патология, при которой выявляются специфические антитела к транслугутиназе 2 (TG2). Для этого заболевания характерны дефицит нутриентов, аутоиммунизация к собственным белкам, повышение риска малигнизации.

На сегодняшний день к методам определения антител предъявляется ряд требований, а именно: определение антигена с хорошей экспозицией соответствующих эпитопов; исследования должны проводиться в соответствии со стандартами Надлежащей лабораторной практики (GLP) (особенно важным является хорошее качество воды и постоянная температура). Высокий уровень антител к транслугутиназе IgA указывает на тяжелое поражение ворсинок тонкой кишки. Для постановки диагноза целиакии должен использоваться следующий алгоритм: при наличии симптомов/признаков целиакии или повышенного риска развития заболевания необходимо проведение теста на антитела к транслугутиназе. В случае положительного результата необходимо провести биопсию и определение анти-TG2 (или ЕМА), затем процедуру подтверждения диагноза, установить окончательный диагноз и начать лечение безглютеновой диетой.

Среди наиболее распространенных ошибок в постановке диагноза встречаются преаналитические ошибки, неправильный выбор диагностических тестов, коммуникативные ошибки, ошибки в интерпретации результатов, ошибки в выборе биопсии и интерпретации результатов, несоблюдение диагностических рекомендаций. Согласно клиническим рекомендациям ESPGHAN-2012 диагноз целиакии выставляется на основе комплексной оценки симптомов, определения антител, HLA и энтеропатии.

Кроме целиакии существует множество других причин развития атрофии тонкой кишки, которые можно разделить:

- на физические/индуцированные приемом препаратов (мезентериальная ишемия, развивающаяся при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе или двенадцатиперстной кишке, облучение, прием цитотоксических и противоопухолевых препаратов, азатиоприн, пептические дуодениты (синдром Золлингера-Эллисона), энтеропатия, вызванная приемом олмесартана);

- инфекционные (синдром избыточного бактериального роста, лямблиоз, ротавирусные инфекции, ВИЧ-энтеропатия, болезнь Уиппла, тропическая спру);

- иммунные (энтеропатия, индуцированная белком коровьего молока, редко других продуктов, эозинофильный гастроэнтерит, аутоиммунная энтеропатия, реакция «трансплантат против хозяина», RAG-2 мутации (синдром Omenn) или другие первичные иммунодефицитные состояния, IPЕХ-синдром);

- наследственные причины в энтероцитах (тафтинговая энтеропатия, тафтинговая энтеропатия + кератиты и атрезия хоан, болезнь микроворсинок, трихогепатоэнтерический синдром, врожденная хлоридная диарея).

При отрицательных результатах анти-TG2, ЕМА необходимо исключить другие возможные причины и провести генотипирование.



Также важно пересмотреть образцы гистологии в случае, когда результат противоречит данным определения антител и обследовать семью пациента с целиакией.

Докладчик представила опубликованный в этом году проспективный анализ в когорте взрослых пациентов с предположительной целиакией. Требования к выбору варианта диагностической биопсии представлены в таблице.

О скрининге целиакии, преимуществах и недостатках проведения масштабного серологического обследования и диагностике заболевания без проведения эндоскопии шла речь в докладе **Kalle Kuitra (Финляндия)**. Докладчик напомнила, что для целиакии характерным является многогранность проявлений: это эпилепсия, алопеция, стоматиты, дефекты зубной эмали, поражения

печени, артриты, нейропатии, различные кожные заболевания, малигнизация, задержка полового развития, остеопороз, бесплодие.

За последние десятилетия произошли значительные изменения в отношении диагностических подходов для установления диагноза целиакии – во многих странах проводится скрининг для выявления таких больных. Докладчик представила данные исследования эффективности безглютеновой диеты у пациентов без симптомов по сравнению с пациентами с классической целиакией, целиакией с экстраинтестинальными проявлениями и обнаруженными случаями целиакии. В исследовании были отобраны 3031 родственник пациентов с целиакией, у 148 были выявлены антитела к целиакии, 40 человек были рандомизированы и разделены на две группы (диета с глютеном и безглютеновая диета). На безглютеновой диете титр антител снизился и был отрицательным через 1 и 2 года. После окончания исследования 92% участников сообщили, что строго придерживались безглютеновой диеты, у 8% наблюдались диетические погрешности; 85% были готовы продолжать соблюдать безглютеновую диету в будущем, остальные не определились. Диету сочли «легкой» 5%, «достаточно легкой» – 67% и «сложной» – 13%. При этом 15% пациентов не смогли ответить на этот вопрос; 58% оценили проведение серологического скрининга для себя «положительно» или «очень положительно», никто не оценивал проведение скрининга как отрицательный момент.

В заключение были сделаны выводы об оправданности проведения скрининга в группах риска по целиакии; диагностика и лечение заболевания должны больше основываться на результатах серологических исследований. Для оценки отдаленных результатов скрининга необходимы дальнейшие исследования. На сегодняшний день, к сожалению, остаются не до конца выясненными преимущества популяционного скрининга.

Доклад профессора **Alfonso Rodriguez Herrea (Испания)** был посвящен результатам проведенного исследования пептидов глютена в моче, которые дают возможность выявить диетические погрешности и их взаимосвязь с повреждением слизистой оболочки кишечника. Докладчик коснулся вопроса комплаенса пациентов с целиакией. Так, 32,6-55,4% пациентов признают, что осознанно нарушают диету, у 36-55% пациентов отсутствует гистологическая ремиссия

на безглютеновой диете, хотя они не признают нарушений в питании. Несоблюдение комплаенса может привести к развитию у пациента стойких симптомов, отсутствию исцеления слизистой оболочки кишечника, долгосрочному риску развития осложнений (дефициту нутриентов, низкой минеральной плотности костной ткани), в том числе тесной взаимосвязи с аутоиммунными состояниями, а также к повышению риска развития лимфом в 4 раза.

Определение глютена в моче может стать легким неинвазивным методом для обнаружения употребления глютена (диетических погрешностей) и способствовать улучшению диагностики рефрактерной целиакии. Целью проведенного исследования была разработка метода для выявления употребления глютена и ранней диагностики. В моче определялись иммуногенные пептиды глютена – фрагменты белков глютена, устойчивые к перевариванию в ЖКТ, которые участвуют в большинстве иммунотоксических реакций при целиакии. Инициальное исследование было проведено на здоровых добровольцах, у которых пептиды глютена выявлялись в моче при употреблении в пищу глютена и не были выявлены на безглютеновой диете. Данный метод может быть полезен в начале заболевания, чтобы избежать ложноотрицательных результатов перед выполнением биопсии; после начала безглютеновой диеты – для контроля правильности выполнения диетических рекомендаций пациентом и обеспечения полного разрешения поражений слизистой оболочки кишечника. С помощью этого метода можно четко разграничить рефрактерную целиакию и случайное или преднамеренное несоблюдение комплаенса пациентом.

Профессор **Francesco Valitutti (Италия)** сообщил результаты исследования содержания микотоксинов в грудном молоке матерей с целиакией. Это первое исследование оценки воздействия микотоксинов, а именно афлатоксина М1 (AFM1) на биологические образцы у пациентов с целиакией. Наличие AFM1 в грудном молоке является биомаркером воздействия на детей и кормящих женщин. Были сделаны выводы о необходимости более высокого уровня безопасности для продуктов питания с целью уменьшения риска воздействия микотоксинов при грудном вскармливании.

### Функциональная диспепсия. С чего начинать?

В своем докладе **Jan Tack (Бельгия)** напомнил, что на сегодняшний день для постановки диагноза функциональной диспепсии (ФД) используются Римские критерии III, требующие

Таблица. Требования к выбору варианта диагностической биопсии

Обязательные компоненты	Практические требования	Предостережения – перейти к оценке гистологии
Соответствующие симптомы целиакии	Признаки, связанные с вовлечением кишечника или нарушением всасывания, ДН доказано биопсией кожи (диабет 1 типа остается спорным)	Осторожно с неспецифическими симптомами или теми, на основании которых предполагаются другие заболевания
Подтверждение серопозитивности – специфические для целиакии антитела	Положительные результаты по крайней мере двух независимо исследованных образцов крови	Важно исключить лабораторные ошибки
ЕМА+, TGA+ высокие титры	Применять результаты оптимизированного комплекта TGA и использовать лаборатории с опытом работы в ЕМА	>10xВН IGA во многих наборах (но не во всех) могут нуждаться в локальной настройке на основании результатов гистологии. Антитела к дезаминированным пептидам глиадина (DGP) в настоящее время не валидны
HLA DQ2 или DQ8	Доступность тестирования HLA	В случае нетрадиционных аллелей требуется гистология
Оценка и решение гастроэнтеролога	Подходящие пациенты должны быть направлены к специалисту	До постановки окончательного диагноза потребление глютена не должно снижаться
Принятие решения пациентом (родителями)	Консультация эксперта и подготовка к пожизненному лечению	В случае сомнений в диагнозе со стороны врача или пациента (родителей) приступить к биопсии

исключения органической патологии как причины появления диспепсических симптомов. При проведении верхней эндоскопии у 51% пациентов не выявляют патологических изменений. Диспепсия остается заболеванием, требующим значительных экономических затрат системы здравоохранения. Так, 15-20% популяции западных стран с диспепсическими симптомами консультируется врачом, поэтому диспепсия представляет собой важную клиническую проблему, характеризующуюся ухудшением качества жизни пациентов и требующую значительных расходов системы здравоохранения. Не существует общедоступных методов лечения, для которых функциональная диспепсия является зарегистрированным показанием.

В докладе поднимался вопрос роли *Hp* в развитии функциональной диспепсии. Согласно консенсусу по ведению пациентов с диспепсией (Kyoto Consensus, 2014) в случае наличия *Hp* у пациентов с ФД диспепсические симптомы могут быть отнесены к *Hp*-ассоциированным гастритам, если успешно проведенная эрадикация *Hp* приводит к устойчивой ремиссии у пациента. В случае *Hp*(+) диспепсии при отсутствии изменений по данным верхней эндоскопии назначается эрадикационная терапия. При наличии устойчивого ответа (отсутствие симптомов через 6-12 мес после эрадикации) диспепсию следует расценивать как *Hp*-ассоциированную. При возобновлении симптомов или отсутствии ответа (недостаточном ответе) на эрадикационную терапию устанавливается диагноз ФД.

По словам докладчика, ФД часто сочетается с другими заболеваниями органов пищеварения – распространенность «чистой» диспепсии в популяции составляет только 11%, тогда как наличие ФД и синдрома раздраженного кишечника составляет 17%, ФД+ГЭРБ – 37%, ФД + другие гастроинтестинальные заболевания – 12%, ФД + другие серьезные диагнозы – 5%.

В заключение Jap Task выделил наиболее проблемные моменты при ФД. Это высокая распространенность патологии и экономические затраты, гетерогенность и отсутствие специфических симптомов, частое сочетание постпрандиального дистресс-синдрома (ППДС) и эпигастрального болевого синдрома и сочетание с другими заболеваниями, непонятные патофизиологические механизмы, психосоциальная коморбидность, отсутствие эффективной этиотропной терапии.

Доклад **Mario Dinis-Ribeiro (Португалия)** и **Peter Bauerfeind (Швейцария)** был посвящен вопросу эндоскопии при ФД. На сегодняшний день в клинических рекомендациях по ведению пациентов с диспепсией, рекомендованных в разных странах мира, определены подходы к проведению эндоскопического исследования при наличии диспепсических симптомов у пациента, а также подходы к назначению эмпирической терапии – стратегии test and treat и ИПП-терапии. Так, в рекомендациях ACG 2005 и AGA 2005 (США), NICE 2004 (Великобритания), SIGN 2003 (Шотландия) эндоскопию следует проводить пациентам старше 55 лет при наличии «тревожных симптомов» (в любом возрасте) или при неэффективности эмпирической терапии ИПП. В рекомендациях Can Dys 2005 (Канада) используется тот же подход, но возраст пациента составляет >50 лет. Рекомендации Азиатско-Тихоокеанской согласительной группы (2003) определяют возраст пациента для проведения эндоскопии в зависимости от региональных особенностей риска развития рака желудка (35-55 лет).

Согласно рекомендациям ACG 2005 и AGA 2005 (США) подход test and treat используется в случае, если распространенность *Hp* >10% населения. Эмпирическая терапия ИПП используется при отрицательном тесте на *Hp*, а также в случае невозможности проведения эрадикации. По рекомендациям NICE 2004, метод test and treat используется по желанию пациента, а согласно SIGN 2003, test and treat является терапией первой линии, эмпирическая терапия ИПП – второй линии. По рекомендациям Can Dys 2005, test and treat считается терапией первой линии при эпигастральной боли, использование ИПП – терапией первой линии при изжоге. Согласно рекомендациям Азиатско-Тихоокеанской согласительной группы (2003) test and treat используется при недостаточной эффективности эмпирической терапии ИПП, являющейся терапией первой линии.

Много внимания было уделено вопросам взаимосвязи диспепсии и рака желудка. Приводились данные систематического обзора и метаанализа по диагностическому значению симптомов рака пищевода и желудка в первичной медицинской помощи. Чувствительность и специфичность оценки возникновения гастроэзофагеального рака при диспепсии: чувствительность 0,42 (95% ДИ 0,29-0,56), специфичность 0,48 (95% ДИ 0,31-0,65), отношение достоверности (LRA) 0,79 (95% ДИ 0,55-1,15), диагностическое отношение шансов 0,65 (95% ДИ 0,32-1,33); дисфагия: LR+: 4,32 (95% ДИ 2,46-7,58), анемия: LR+: 4,32 (95% ДИ 2,46-7,08), снижение массы тела: LR+: 5,46 (95% ДИ 3,47-8,6) (Astin et al., 2015).

Проведение верхней эндоскопии, по мнению докладчика, позволит выявить предраковые состояния желудка и отобрать пациентов для динамического наблюдения.

В конце своего выступления **Mario Dinis-Ribeiro** и **Peter Bauerfeind** сделали выводы о том, что у большинства пациентов с симптомами диспепсии будет поставлен диагноз ФД, при этом диспепсические симптомы (кроме симптомов тревоги) не включают злокачественные поражения, стратегия test and treat и эмпирическая терапия ИПП могут быть терапией первой линии

у пациентов молодого возраста; проведение верхней эндоскопии может выявить пациентов группы риска по развитию рака верхних отделов ЖКТ и успокоить тревожащихся пациентов.

В выступлении **Peter Malfertheiner (Германия)** и **Jane Moller Hansen (Дания)** поднимался вопрос о *Hp* и диспепсии: нужно ли проводить тестирование на *Hp* всем пациентам, или тестирование должно проводиться только в отдельных случаях? Докладчик напомнил, что на сегодняшний день, по рекомендациям Маастрихтского консенсуса, стратегия test and treat используется у пациентов моложе 45 лет при отсутствии тревожных симптомов (возраст может быть <45 лет в зависимости от региональных особенностей по развитию злокачественных новообразований желудка). Стратегия test and treat является доказательной для пациентов с неисследованной диспепсией в возрасте <55 лет и при отсутствии симптомов тревоги. В Маастрихте (2015) было предложено уменьшить возраст пациентов до 50 лет.

В разных странах мира, согласно принятым клиническим рекомендациям, существуют свои особенности подхода к использованию стратегии test and treat. Так, по Азиатско-Тихоокеанским рекомендациям (2009), данная стратегия рекомендуется к использованию, в рекомендациях, принятых в Японии (2010), а также в Германии test and treat не рекомендуется, в Италии она может использоваться у пациентов с неисследованной диспепсией в возрасте не старше 50 лет и при отсутствии тревожных симптомов.

Стратегия test and treat является терапией первой линии, но перед назначением эрадикации необходимо выделить пациентов, которым показано проведение эндоскопии: обязательно оценить и учесть такие факторы, как возраст пациента, анамнез, включая семейный анамнез, коморбидность, прием препаратов, симптомы тревоги.

Доклад **Vincenzo Stanghellini (Италия)** и **Andre Smout (Нидерланды)** был посвящен проблеме эмпирической терапии ИПП при диспепсии. Должна ли она являться терапией первой линии у пациентов с диспепсией? На сегодняшний день, согласно многим клиническим рекомендациям, ИПП используется в качестве терапии первой линии у пациентов с диспепсией. Также во многих исследованиях был показан лучший эффект от кислотосупрессивной терапии при диспепсии в сравнении с назначением других групп препаратов, хотя большинство исследований не показали достаточной эффективности ИПП при нарушениях моторики/ППДС. В механизме развития ФД в большинстве случаев основную роль играют ослабление аккомодации и задержка опорожнения желудка, висцеральная гиперчувствительность. Доказательств желудочной гиперсекреции в возникновении ФД не существует. Причинами для назначения кислотосупрессивной терапии в качестве терапии первой линии при ФД являются следующие: гиперсекреция желудка не является патофизиологическим фактором развития ФД; эффект ИПП при ФД переоценен результатами исследований, в которые включались пациенты с симптомами ГЭРБ, даже принимая во внимание «завышенность» результатов исследований использования ИПП; эффективность прокинетики выше, нежели ИПП.

#### Дивертикулярная болезнь и не только...

Профессор **Antonio Gasbarrini** в своем докладе «Структура и функции четвертого органа ЖКТ» отметил, что ежедневно тысячи полученных из пищи соединений и микроорганизмов взаимодействуют со слизистой оболочкой кишечника. Это взаимодействие требует сложной системы защиты, которая отделяет кишечное содержимое от тканей кишечника, регулирует усвоение питательных веществ, а также позволяет соблюдать уровень между постоянной кишечной флорой и иммунной системой слизистой оболочки при одновременном подавлении бактериальной транслокации во внутренние ткани. Эти функции осуществляются в динамичной среде, населенной синантропными видами микроорганизмов, которые содержат более 3 миллионов генов.

Гены микробиоты кишечника кодируют белки, ферменты и различные другие продукты, задействованные в некоторых процессах, преимущественно в регулировании иммунной системы, метаболизме глюкозы, жиров и белков. Синантропная микрофлора и хозяин являются единым целым в континууме ЖКТ, каждое изменение в одном из этих составляющих может изменить весь гомеостаз. Неблагоприятные изменения состава микробиоты приводят к нарушению деятельности печени, ЖКТ и, возможно, к системным нарушениям. Таким образом, модуляция микрофлоры кишечника, которую могут вызвать антибиотики, пробиотики и пребиотики, является важным вопросом. Среди антибиотиков рифаксимин представляется перспективным агентом для лечения состояний, связанных с дисбиозом кишечника, так как он является модулятором кишечного гомеостаза. Предварительные данные, отметил



докладчик, показали потенциальный зубиотический эффект рифаксимины, что выражается в благоприятном влиянии на микрофлору

кишечника, а именно в увеличении количества лактобацилл, что способствует восстановлению слизистой кишечника, подавлению продукции провоспалительных цитокинов и предотвращению бактериальной транслокации при различных желудочно-кишечных заболеваниях, болезнях печени без изменения общего состава бактерий и их видового разнообразия.

Представляя тему «Модуляция микробиоты при дивертикулярной болезни», профессор **Peter Malfertheiner** отметил важные изменения в современных подходах к лечению дивертикулярной болезни (ДБ) и ее различных клинических форм, связанных с фокусом на микробиоту в патогенезе заболевания. Основные подходы к терапии ДБ включают:

- неабсорбирующийся кишечный антибиотик (рифаксимин) при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни;
- больше нет необходимости в «обязательном» использовании системных антибиотиков при неосложненном остром дивертикулите;
- использование системных антибиотиков при осложненном остром дивертикулите;
- прием неабсорбирующегося кишечного антибиотика рифаксимины в монотерапии или в комбинации с 5-аминосалициловой кислотой и/или пробиотиками для профилактики рецидивов острого дивертикулита остается предметом дискуссии в ожидании дальнейшего разъяснения результатов клинических исследований;
- оперативные методы лечения с учетом количества рецидивов и общего состояния пациента.

Профессор **Mark Pimentel** представил новые данные по синдрому раздраженного кишечника (СРК) и роли микробиоты. До недавнего времени фармакотерапия СРК была сфокусирована на лечении симптомов, а не причин заболевания. Применяются препараты, которые улучшают проходимость кишечника и способствуют уменьшению боли. Тем не менее очень часто лечение осложняется побочными эффектами, а по характеру заболевания предполагается постоянный прием этих препаратов.

В последние годы появилась микробная гипотеза СРК, и в течение многих лет в исследованиях изучалась вероятность того, что СРК – заболевание, чувствительное к антибиотикам.

В 5 рандомизированных контролируемых исследованиях неабсорбирующийся кишечный антибиотик рифаксимин продемонстрировал эффективность в улучшении симптомов СРК. В исследовании TARGET 1 и TARGET 2 препарат показал эффективность по сравнению с плацебо при СРК с улучшением общего состояния, боли в животе, вздутия живота и консистенции стула. После проведенных исследований стало понятно, что рифаксимин воздействовал на причину СРК, так как испытуемые чувствовали себя хорошо даже через 12 недель после окончания лечения. Целью недавно завершено исследования TARGET 3 было не просто изучение эффективности, а оценка эффективности рифаксимины при повторном применении. В настоящее время, по результатам этих исследований, рифаксимин одобрен FDA для лечения СРК с диареей.

Важно понимать, почему именно был выбран рифаксимин. Во-первых, из-за безопасности применения. Во-вторых, рифаксимин не вызывает привыкания и не способствует появлению *C. difficile*. Также исследования показали, что препарат практически не влияет на микробиоту толстого кишечника. Таким образом, рифаксимин является одним из первых препаратов «микробиомной терапии» и единственным препаратом, одобренным в США, который воздействует на механизмы, вызывающие развитие СРК.

Продолжение следует.



# Теперь мы можем изменить жизнь детей с болезнью Крона: в Украине появился препарат Хумира®

13 ноября 2015 г. в отеле «Мануфактура», расположенном в живописном пригороде Киева, состоялась научно-практическая конференция «Болезнь Крона у детей: состояние проблемы в Украине». Современные подходы к диагностике и лечению, посвященная выведению на фармацевтический рынок Украины инновационного биологического препарата Хумира® (адалимумаб), производства известной международной биофармацевтической компании AbbVie. Ведущие отечественные специалисты в области педиатрии и гастроэнтерологии, а также зарубежные гости – клиницисты из Литвы и Венгрии, собрались вместе, чтобы на экспертном уровне обсудить наиболее актуальные проблемы в диагностике и лечении болезни Крона (БК) у детей. Подходы к диагностике и лечению БК в педиатрической практике несколько отличаются от таковых у взрослых пациентов. В частности, педиатрам необходимо помнить о задержке роста и пубертатного развития как раннем клиническом признаке БК, а акценты в лечении детей должны, по актуальному мнению экспертов, смещаться в сторону расширения показаний к раннему применению биологической терапии инновационными блокаторами фактора некроза опухоли α (ФНО-α). На эту ключевую молекулярную мишень воспаления сегодня нацелена вся современная стратегия консервативного лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), и тем значительным успехам, которые были достигнуты в XXI веке в лечении ВЗК, мы в первую очередь обязаны именно антицитокиновым биологическим препаратам.



## БК у детей: ситуация в Украине

Работу конференции открыл главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гастроэнтерология», руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадиевич Шадрин. Он осветил состояние проблемы БК в Украине и пути ее решения.



– БК представляет собой одно из распространенных и наименее изученных ВЗК, этиология и патогенез которого до конца не ясны, а методы лечения нуждаются в дальнейшем усовершенствовании. В педиатрической практике существуют объективные трудности в диагностике БК, которые сегодня особенно заметны в условиях сложного периода реформирования здравоохранения в нашей стране. Заболеваемость БК у детей довольно высока во всех странах Европы, в особенности в Северной Европе (в частности, Великобритании и Швеции). Только в Германии ВЗК страдают более 200 тыс. человек, из них 60 тыс. – это дети и подростки; ежегодно в этой стране регистрируется 800 новых случаев ВЗК у детей. Примерно в 1/3 случаев дебют ВЗК приходится на возраст до 18 лет, то есть в период интенсивного физического и умственного развития, что определяет особенности клинического течения ВЗК у детей и подростков. В настоящее время известно, что БК имеет генетическую предрасположенность: около 20% пациентов имеют близких родственников, также страдающих ВЗК. Родственники первой степени родства имеют риск развития ВЗК в десятки раз превышающий таковой в общей популяции.

Данные о заболеваемости БК у детей в Украине разительно отличаются от европейских: сегодня на диспансерном учете в нашей стране состоит всего 93 ребенка с БК. Только в 2013 г. БК у детей была выделена отдельным пунктом в медицинской статистической отчетности, и до сих пор это заболевание ошибочно считается редкостью в детском возрасте. Огромная проблема гиподиагностики БК у детей в Украине обусловлена многими факторами, в том числе особенностями течения самого заболевания у пациентов данной возрастной категории. БК у детей развивается медленно, начиная с неспецифических симптомов, таких как бледность кожных покровов, колебания настроения, задержка роста и снижение массы тела. Это является одной из главных причин поздней постановки диагноза, особенно у детей в возрасте до 10 лет. Даже в развитых странах мира задержка с постановкой окончательного диагноза БК у детей составляет около 4–10 мес с момента первого обращения за медицинской помощью. В Украине, по данным некоторых пилотных исследований, этот срок составляет в среднем около 2,5 лет. Следствием несвоевременной диагностики БК является развитие осложнений и повышение риска хирургических вмешательств, а также задержка роста и полового развития.

Диагностика и лечение БК – это высокотехнологические процессы, возможности применения которых зависят от экономического состояния страны в целом и системы здравоохранения в частности. Для диагностики БК используют рентгенологические, эндоскопические методы, УЗИ,

МРТ, КТ, а также гистологические, иммунологические и генетические исследования. Одной из значимых причин гиподиагностики БК у детей является традиционно ограниченное применение в педиатрической практике инвазивных методов обследования. При этом, чем младше ребенок, тем технически сложнее выполнить необходимые диагностические исследования.

Сложности диагностики БК у детей обусловлены особенностями клинических проявлений, которые являются неспецифичными и отражают поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Такие общие симптомы, как абдоминальная боль, лихорадка, снижение массы тела, диарея и появление крови в кале, могут наблюдаться при самых различных заболеваниях. Клиническая картина БК у детей может напоминать симптомы аппендицита, проктита, гастрита, васкулита, суставного синдрома, афтозного стоматита и др. По сравнению со взрослыми пациентами, у детей с БК гораздо чаще отмечается боль в животе, лихорадка и снижение массы тела. Характерными признаками ВЗК являются выявляемые при лабораторном исследовании воспалительные изменения (повышение скорости оседания эритроцитов – СОЭ и уровня С-реактивного белка – СРБ), наличие кожных у ребенка (наряду с анемией неясного генеза) всегда требует углубленного диагностического обследования с включением БК в круг дифференциально-диагностического поиска. Поскольку одним из ведущих признаков БК у детей является хроническая абдоминальная боль, в процессе дифференциальной диагностики в первую очередь следует исключить более распространенные ее причины, в частности функциональные заболевания ЖКТ. Прежде чем прибегать к инвазивным методам диагностики, следует исключить другие возможные причины диареи. При этом важно помнить, что в ряде случаев инфекционный гастроэнтерит может предшествовать дебюту БК. Это следует учитывать при ведении детей с так называемыми постинфекционными колитами.

Основными задачами лечения БК у детей является достижение и поддержание ремиссии, профилактика рецидивов и осложнений, оптимизация роста и улучшение качества жизни, которое при БК резко снижено даже в сравнении с другими хроническими заболеваниями ЖКТ. Особого внимания заслуживают психосоциальные аспекты ведения БК (коррекция эмоциональных и психических нарушений, профилактика суицида, разработка эффективных стратегий преодоления психоэмоционального стресса, обусловленного заболеванием), которые зачастую выходят на первый план при длительном течении данного заболевания.

Что касается организационных вопросов, то сегодня назрела острая необходимость в обновлении унифицированного клинического протокола оказания медицинской помощи детям с БК с учетом последних рекомендаций Европейской организации

по изучению БК и колита (ЕССО) и Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN), изданных в 2014 г. В этом документе обязательно должны быть отражены вопросы применения современных инструментальных методов диагностики БК у детей (в частности, МРТ и видеокапсульной эндоскопии), повышения качества эндоскопической и морфологической диагностики БК, а также внедрения в педиатрическую практику современной биологической терапии блокаторами ФНО-α.

## Проблемные вопросы диагностики и лечения БК в Украине. Национальные и европейские рекомендации по ведению детей с БК

Руководитель отделения проблем заболеваний органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Маргарита Федоровна Денисова, основываясь на данных анализа национальных и европейских рекомендаций, рассказала об особенностях диагностики и лечения БК у детей.



– Сегодня во всем мире наблюдается рост заболеваемости и распространенности ВЗК, в частности БК. Заболеваемость БК у детей варьирует от 2,5 до 11,4 случаев на 100 тыс. человек (F.M. Rummel et al., 2014). БК представляет собой воспалительное заболевание пищеварительного тракта неизвестной этиологии с возможностью поражения любого его отдела (от ротовой до перианальной области), характеризующееся прерывистым (сегментарным) трансмуральным поражением слизистой и широким спектром кишечных и внекишечных клинических проявлений. Вследствие трансмурального воспаления при БК могут образовываться свищи и абсцессы.

Особенностью клинических проявлений БК у детей является задержка пубертатного развития и роста. Кроме того, на начальных стадиях в детском возрасте заболевание характеризуется более обширными поражениями стенки кишечника, чем во взрослом возрасте, а также более агрессивным течением. По сравнению со взрослыми пациентами у детей и подростков с БК также значительно чаще встречается поражение верхних отделов ЖКТ.

Задержка роста при БК обусловлена рядом причин, самыми распространенными из которых являются хроническое воспаление, хроническая мальнутриция, прием глюкокортикостероидов (ГКС) (J.S. Nuams, 2012). При БК у детей также часто присутствуют перианальные поражения (абсцессы, фистулы, фиссуры, стеноз). Частота перианальных поражений у детей составляет 13,6–62%, их выявляют примерно у 10% детей с недавно диагностированной БК. Кумулятивный риск развития осложнений БК (фистулы, стриктуры) у детей подобен таковому у взрослых, но вследствие раннего начала заболевания существует большая вероятность хирургического вмешательства в молодом возрасте.

Согласно рекомендациям Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN, 2014) по диагностике БК у детей, данную патологию следует заподозрить при наличии следующей симптоматики: неопределенная боль в животе, диарея, необъяснимая анемия, лихорадка, снижение массы тела, задержка роста. Однако так называемая классическая триада (боль в животе, диарея, снижение массы тела) наблюдается только у 25% пациентов с БК. Внекишечные проявления могут присутствовать у 6–23% детей, чаще они встречаются в возрасте старше 6 лет.

Несмотря на хорошо описанную симптоматику БК, диагностические подходы в клинической практике в разных странах несколько отличаются (табл. 1).

Таким образом, согласно последним рекомендациям ESPGHAN (2014), диагноз БК должен основываться на комбинации данных анамнеза, результатах физикального и лабораторного обследования, ФЭГДС, илеоколоноскопии с гистологией и визуализации тонкого кишечника. Критически важно исключить кишечные инфекции, вызванные такими возбудителями, как *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*. При этом скрининговое исследование на наличие кишечных вирусов редко бывает полезно. Идентификация патогена не обязательно исключает ВЗК (в частности, БК), так

Таблица 1. Анализ диагностической программы в украинском и европейском (ESPGHAN, 2014) протоколах

Положения украинского протокола	Положения европейского протокола
Лабораторные исследования: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, протеинограмма, показатели воспаления	В обязательную программу обследования входят также исследования уровня трансаминаз, γ-глутамилтрансферазы, а также минимум 2 маркеров воспаления, желателен – кальпротектина
Развернутая копрограмма, анализ кала на дисбактериоз	Анализ кала на кишечные инфекции, вызванные <i>Clostridium difficile</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>
Рентгенологическое исследование ЖКТ	Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора для визуализации тонкого кишечника и выявления осложнений (свищи, абсцессы, стеноз). МРТ предпочтительнее, чем компьютерная томография или флюороскопия, в связи с высокой диагностической точностью и отсутствием облучения. Альтернативный метод визуализации тонкого кишечника – беспроводная капсульная эндоскопия. Ультразвуковое исследование (УЗИ) может использоваться в качестве скринингового метода, но его необходимо дополнять более чувствительными методами
Эндоскопическое обследование (колоноскопия) и/или фиброэзогастроудоденоскопия (ФЭГДС)	Илеоколоноскопия и ФЭГДС рекомендованы всем детям с подозрением на БК
Морфологическое исследование биоптатов кишечника, желудка, двенадцатиперстной кишки	Рекомендуется получить множественные биоптаты (2 или более) из всех визуализируемых сегментов ЖКТ даже при отсутствии макроскопических изменений

как первый эпизод или обострение БК могут быть инициированы кишечной инфекцией. МРТ – метод выбора для визуализации тонкого кишечника, который особо рекомендуется для оценки состояния пациентов с наличием периаанального поражения. В данном случае МРТ применяется для определения протяженности и локализации периаанальных фистул и абсцессов, что особо важно как для планирования хирургических вмешательств, так и для оценки ответа на проводимую медикаментозную терапию. В качестве альтернативного метода диагностики можно прибегнуть к методу беспроводной капсульной эндоскопии – наиболее целесообразному в том случае, если эндоскопия или стандартные методы визуализации оказались неинформативными или не могут быть проведены в связи с возрастом ребенка. УЗИ следует проводить в качестве начального скринингового обследования детей с подозрением на БК, но оно обязательно должно дополняться более информативными методами диагностики. Что касается лабораторных методов диагностики, то они должны включать развернутый анализ крови, определение уровней альбумина, трансаминаз и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, анализ минимум 2 маркеров воспаления (желательно кальпротектина). Кальпротектин представляет собой достаточно новый лабораторный маркер, который позволяет дифференцировать органические (воспалительные) и функциональные заболевания кишечника и подходит для мониторинга активности ВЗК. Анализ уровня фекального кальпротектина значительно превосходит по информативности оценку сывороточных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ). В случае наличия внекишечных проявлений БК (панкреатит, увеит, артрит или склерозирующий холангит) могут также потребоваться дополнительные диагностические исследования.

В 2014 г. были опубликованы рекомендации Европейской организации по изучению БК и колита (ЕССО) и Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN), регламентирующие ведение педиатрических пациентов с БК (F.M. Rummel et al., 2014). Их основные положения отражают современный уровень знаний о лечении БК и дают четкие и детальные указания по применению той или иной лечебной тактики (табл. 2).

Согласно новым рекомендациям ЕССО/ESPGHAN (2014), в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии у детей с активной люминальной БК рекомендовано полное энтеральное питание (уровень доказательности I) в течение 6–8 недель. При невозможности полного энтерального питания или его неэффективности у детей с умеренной и тяжелой активной формой люминальной БК для достижения ремиссии рекомендовано применение пероральных ГКС. У детей с легкой и среднетяжелой илеоцекальной формой БК для достижения ремиссии может быть использован будесонид.

В заключение следует подчеркнуть, что основным критерием эффективности лечения является заживление слизистой оболочки толстой кишки, выявляемое при эндоскопическом исследовании. Степень выраженности воспаления оценивается методом гистологического исследования и лабораторного определения маркеров воспаления (СРБ, фекальные маркеры – кальпротектин и лактоферрин).

#### БК у детей: международные регистры

Данные различных международных регистров, включающих медицинскую информацию о детях с БК, представила в своем докладе заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской национальной академии последипломного образования (ХМАПО), доктор медицинских наук, профессор Ольга Юрьевна Белоусова.

— В настоящее время ВЗК, к которым относят БК и неспецифический язвенный колит (НЯК), являются одними из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии, актуальность которой особо подчеркивалась во время состоявшейся в октябре этого года Европейской гастроинтестинальной недели (UEGW-2015). Распространенность ВЗК в мире, по данным различных авторов, составляет около 50–70 случаев на 100 тыс. населения. Наиболее высокая

заболеваемость отмечается в Северной Америке и странах Северной Европы. При этом большинство исследований фиксируют тенденцию к превалорированию БК по сравнению с НЯК: заболеваемость БК быстро растет (особенно в группе детей раннего возраста), в то время как заболеваемость НЯК остается стабильной. К сожалению, причины этого явления на сегодняшний день остаются неясными.

Воспалительная природа БК подталкивала ученых к мысли о поиске специфического возбудителя (вируса или бактерии), но он не увенчался успехом. В настоящее время считается, что, вероятно, большее значение имеет состав собственной кишечной микрофлоры, его влияние на формирование местной иммунной системы кишечника и неустановленные факторы окружающей среды.

В связи с постоянным ростом заболеваемости ВЗК, в частности БК, разработка единой информационной системы (регистров заболеваний), которая бы позволила консолидировать информацию, является крайне актуальной задачей. Такая система, оперативно и эффективно выполняющая процедуры сбора, обработки и анализа данных, позволила бы решить множество проблем современного здравоохранения: уточнить структуру патологии и исходы заболевания, оценить характер и эффективность лекарственной терапии, отдаленные результаты лечения и максимально оптимизировать тактику ведения пациентов с ВЗК.

Существовавшие до настоящего времени подходы к диагностике и, соответственно, к лечению заболевания не учитывали все его разновидности и формы; возможно этим объясняется недостаточно успешное лечение у значительной части пациентов. Основная цель медицинских регистров заключается в усовершенствовании диагностики и лечения заболеваний в будущем. На сегодня нам доступно большое количество регистров ВЗК: итальянский регистр ВЗК у детей, регистр ВЗК у детей в США, база данных о БК и колите в Дании, регистр детских ВЗК в Великобритании, регистр объединенной исследовательской группы ВЗК у детей (США и Канады), регистр CEDATA-GPGE (Австрия и Германия), регистр EPIMAD (Франция). Данные многих из них представляют значительный научный и практический интерес и заслуживают подробного рассмотрения.

Так, регистр EPIMAD (Северная Франция, 1988–2006) включил данные о 689 детях с БК. Сведения собирались у детских гастроэнтерологов и вносились в стандартизированный опросник. В результате были получены данные о факторах риска, течении заболевания, локализации поражений, инструментальной диагностике и лечении БК у детей. Было продемонстрировано, что за последние 20 лет у детей заболеваемость БК выросла примерно в 2 раза. Основанный в 2004 г. регистр CEDATA-GPGE (Австрия и Германия) включил информацию из 84 клинических центров о 3991 пациенте с ВЗК в возрасте до 18 лет. На основании собранных данных был сделан вывод, что БК встречается в 2 раза чаще, чем НЯК. Было установлено, что большинство пациентов имели обширное поражение кишечника уже на момент постановки диагноза, а время от появления первых клинических проявлений до постановки диагноза составило примерно 4 мес. Национальный детский регистр ВЗК Италии (1996–2003) включил 635 детей с БК и продемонстрировал повышение заболеваемости всеми ВЗК, при этом заболеваемость БК существенно превысила заболеваемость НЯК.

Особого внимания заслуживает объединенный регистр ЕС EUROKIDS, в наполнении которого в течение 5 лет (2004–2009) принимали участие 44 центра из 18 стран ЕС. В 2005 г., через год после его создания, рабочая группа по ВЗК ESPGHAN опубликовала рекомендации по диагностике БК у детей – так называемые критерии Porto. Согласно этим рекомендациям, объем исследований у детей с подозрением на ВЗК включает ФЭГДС с биопсиями, илеоколоноскопию (с интубацией подвздошной кишки), адекватную визуализацию тонкого кишечника (рентгенологическое исследование, МРТ, КТ, капсульная эндоскопия). Регистр EUROKIDS был создан для оценки эффективности используемых в настоящее время критериев диагностики БК у детей. В него было включено 2606 пациентов с ВЗК (59% – с БК, 32% – с НЯК), из них 20% – дети до 10 лет. Средний



возраст на момент постановки диагноза составлял 12,5 лет. 61% пациентов – мальчики, 77% – из Северной Европы, 87% – европеоидной расы. У 11% пациентов родственники первой линии страдали ВЗК, у 20% – имели внекишечные проявления БК.

Эти данные подтвердились последними исследованиями (Buderus et al., 2015), в которых изучалось распределение пациентов с ВЗК по полу и диагнозам. У большинства детей манифестация заболевания произошла в возрасте 12–15 лет. При этом известно, что чем раньше дебютирует БК, тем агрессивнее ее течение. Ранним дебютом БК считается возникновение заболевания в возрасте до 40 лет. Это означает, что все дети с БК могут быть отнесены в группу высокого риска тяжелого течения заболевания. В отличие от НЯК, при БК могут сегментарно поражаться различные отделы ЖКТ – от ротовой полости до анального отверстия. При этом патологические изменения распространяются на все слои стенки кишки, обуславливая предрасположенность к формированию стенозирующих и пенетрирующих осложнений. Согласно данным регистра EUROKIDS, у 82% детей встречается нестенозирующая непенетрирующая БК, у 12% пациентов – стриктуры, у 5% – пенетрации, у 2% – и стриктуры, и пенетрации; 9% пациентов имели периаанальное поражение (фистулы и/или абсцессы).

Полная диагностическая программа, согласно критериям Porto, была проведена у 57% детей с БК. Средняя задержка с постановкой диагноза – примерно 5 мес. У 87% детей была проведена ФЭГДС, у 96% – колоноскопия, у 72% – илеоколоноскопия, у 99% пациентов с диагностированным ВЗК или неклассифицируемым ВЗК была проведена визуализация тонкого кишечника (МРТ, КТ, капсульная эндоскопия), у 6% – УЗИ. Согласно данным регистра, в течение 5-летнего проанализированного периода в диагностике БК у детей возросло использование ФЭГДС (с 82 до 90%), интубации подвздошной кишки (с 61 до 79%), тогда как частота применения рентгенологического исследования с контрастированием барием существенно снизилась (на 44%). Частота использования КТ выросла на 7%, а МРТ – на 42%. Согласно Парижской классификации локализации БК, у 53% педиатрических пациентов, включенных в регистр EUROKIDS, наблюдались сочетанные поражения тонкого и толстого кишечника. Изолированное поражение толстого кишечника отмечалось у 27% детей, поражение терминального отдела подвздошной кишки – у 16%, изолированное поражение верхних отделов ЖКТ – всего у 4% детей.

Однако наибольший интерес закономерно вызывает анализ лечебной тактики у детей с БК. Это заболевание характеризуется крайним многообразием клинических проявлений и осложнений, связанным с трансмуральным характером патологического процесса и определяющим нестандартные подходы к лечению. В отличие от других заболеваний, в выборе тактики лечения БК весьма существенную роль играют субъективные факторы, прежде всего опыт врача, знание терапевтических возможностей, безопасность лекарственного препарата и удобство его применения. Поэтому сегодня для отечественных специалистов в области педиатрии и детской гастроэнтерологии наиболее актуальным является ознакомление с европейскими стандартами терапии БК и протоколами применения некоторых инновационных препаратов.

Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) выделяют 6 групп лекарственных препаратов, применяемых при ВЗК: аминосалицилаты, ГКС, иммуномодуляторы (тиопурины, метотрексат, ингибиторы кальциневрина), биологические препараты (адалimumаб, инфлисимаб), антибиотики и пробиотики. В последней редакции рекомендаций WGO (2013) четко указано, что сегодня нет данных, свидетельствующих о том, что какие-либо антибиотики эффективны при ВЗК, но они применяются в комплексном лечении фульминантного колита. В отношении пробиотиков сказано, что уровень доказательности их применения при БК существенно ниже, чем при НЯК. Аминосалицилаты рассматриваются экспертами WGO как малоэффективные препараты, которые могут использоваться только в лечении самых легких форм заболевания. Таким образом, в распоряжении врачей фактически остаются 3 класса высокоэффективных препаратов для лечения БК: ГКС, иммуномодуляторы и биологические препараты.

Ориентиром в назначении лечения служит Второй Европейский консенсус по диагностике и лечению БК (ЕССО, 2010). Терапия назначается в соответствии с локализацией, клиническим вариантом и активностью БК согласно Монреальской классификации. При терминальном илеите назначают топические стероиды и месалазин перорально. При изолированном поражении толстого кишечника к комбинации топических стероидов и перорального месалазина добавляют месалазин ректально. При сочетанном поражении тонкого и толстого кишечника к данной терапии добавляют



Таблица 2. Анализ некоторых положений лечебной программы в украинском и европейском (ЕССО/ESPGHAN, 2014) протоколах

Положения украинского протокола	Положения европейского протокола
Препараты 5-АСК	Препараты 5-АСК рекомендуются только для некоторых пациентов с очень легкой степенью БК
ГКС показаны пациентам с отсутствием эффекта от применения 5-АСК, пациентам с поражением ЖКТ (от пищевода до тощей кишки) и/или внекишечными проявлениями	ГКС <i>per os</i> показаны для индукции ремиссии у пациентов с отсутствием эффекта от полного энтерального питания. ГКС не рекомендуются для поддерживающей терапии.
Цитостатики показаны гормонорезистентным пациентам или при необходимости снижения дозы ГКС вследствие их побочных эффектов	Тиопурины (азатиоприн или его активный метаболит 6-меркаптопурин) рекомендованы для поддержания ремиссии без ГКС у детей из группы риска неблагоприятного исхода. Метотрексат рекомендован как вариант поддержания ремиссии без ГКС у детей с риском неблагоприятного исхода или при неэффективности тиопуринов.
Антибактериальная терапия: метронидазол	Антибактериальная терапия: метронидазол или ципрофлоксацин рекомендованы для пациентов с периаанальной фистулизирующей БК.
	Моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии у детей с хронической активной люминальной БК, несмотря на предыдущее оптимизированное лечение иммуносупрессантами, а также для индукции ремиссии у детей со стероидрефрактерной БК. Также применение блокаторов ФНО- $\alpha$ рекомендовано в качестве первичной терапии для индукции и поддержания ремиссии с активной периаанальной фистулизирующей БК.

Продолжение на стр. 20

## Теперь мы можем изменить жизнь детей с болезнью Крона: в Украине появился препарат Хумира®

Продолжение. Начало на стр. 18

системные стероиды, цитостатики и биологические препараты. Локализация процесса в верхних отделах ЖКТ также требует назначения системных стероидов, цитостатиков и биологических препаратов.

- Основными целями терапии БК являются:**
- индукция ремиссии;
  - поддержание ремиссии (желательно без применения ГКС);
  - профилактика осложнений;
  - предупреждение оперативных вмешательств;
  - повышение качества жизни пациента.

БК — это прогрессирующее заболевание, в естественном континууме которого можно выделить так называемое окно терапевтических возможностей. Это промежуток времени от момента появления первых симптомов и постановки диагноза до появления осложнений, когда есть возможность замедлить прогрессирование воспаления и добиться глубокой ремиссии путем назначения биологической терапии, таким образом предотвратив или отсрочив оперативное вмешательство и инвалидизацию пациента. Поэтому сегодня в Европе существенно расширяются показания для назначения биологической терапии. Считается целесообразным назначать ее тем пациентам, у которых имеются периаанальные фистулы и абсцессы, раннее развитие стриктур и пенетраций, глубокие язвенные дефекты в толстой кишке и поражения тонкой кишки на большом протяжении, а также пациентам с тяжелым поражением верхних отделов ЖКТ и ранним дебютом БК (особенно в возрасте до 20 лет).

Для применения в педиатрической практике зарегистрированы 2 блокатора ФНО-α: адалимумаб (Хумира®) и инфликсимаб (Ремикейд®). Адалимумаб представляет собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к важнейшему воспалительному цитокину — ФНО-α, которые селективно связываются с ним, тем самым нейтрализуя его биологические эффекты. Адалимумаб отличается от родоначальника класса блокаторов ФНО-α инфликсимаба подожным способом введения, что исключает возможность развития инфузионных осложнений, позитивно воспринимается пациентами и в определенных случаях даже позволяет им вводить препарат самостоятельно в амбулаторных условиях.

**Таким образом, в развитых странах четко прослеживается тенденция к более раннему назначению биологической терапии.**

- Потенциальными точками ее приложения являются:**
- использование в качестве альтернативы хирургическому вмешательству;
  - профилактика послеоперационных осложнений — в исследовании POCER была доказана эффективность применения адалимумаба для профилактики послеоперационных обострений БК. При этом адалимумаб оказался эффективнее меркаптопурина — частота достижения эндоскопической ремиссии через 6 мес после эндоскопической резекции составила 93% против 62,2% (p=0,024; P. de Cruz et al., 2012).
  - индукция клинической ремиссии — своевременное назначение блокаторов ФНО-α (адалимумаба) эффективно для индукции клинической ремиссии (по данным исследования IMAGINE1), а также эндоскопической ремиссии БК (по данным исследования EXTEND). При этом раннее назначение дает более выраженный клинический эффект. В исследованиях CHARM и ADHERE было доказано, что длительная поддерживающая терапия адалимумабом снижает частоту госпитализаций и хирургических вмешательств.
  - сокращение применения стероидной терапии — на фоне поддерживающей терапии адалимумабом значительно снижается потребность пациентов в ГКС (J. Huams et al., 2012, W. Sandborn et al., 2012) и достоверно уменьшается как общая частота госпитализаций, так и частота госпитализаций по причине обострений и осложнений БК (B.G. Feagan et al., 2012).

В Украине в настоящее время алгоритмы выбора лечения регламентированы рекомендациями Европейского общества по изучению БК и колита (ЕССО) и Рабочей группы Украинской гастроэнтерологической ассоциации. Долгое время в Украине не велся статистический учет нозологий, относящихся к ВЗК, но приказом МЗ Украины № 511 от 17.06.2013 г. в формы статистической отчетности № 12 и № 20 наряду с другими гастроэнтерологическими заболеваниями были включены НЯК и БК, что открыло возможности реальной оценки распространенности этих заболеваний. В педиатрической практике ориентиром сегодня служит Приказ МЗ Украины № 59 от 29.01.2013 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення», составной частью которого является Унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям с БК. Наряду с описанием объема необходимых диагностических мероприятий в нем четко прописаны терапевтические схемы с учетом разнообразия форм заболевания, которые

включают применение аminosалицилатов, цитостатиков и антибактериальных препаратов, а также системных стероидов (преднизолон) и биологических препаратов, которые рекомендовано назначать при отсутствии эффекта от терапии ГКС. Однако очевидно, что в данный документ уже можно внести определенные изменения, поскольку биологическая терапия, которая сейчас рассматривается как лечение 2 и 3 линии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, несомненно заслуживает того, чтобы ее назначали в более ранние сроки, особенно при наличии неблагоприятных прогностических признаков.

### Результаты применения биологической терапии у детей

Опубликованные данные долгосрочных результатов терапии ингибиторами ФНО-α у детей представил в своем докладе заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров.



— Частота ВЗК у детей значительно увеличилась за последние 20 лет. Методы лечения ВЗК совершенствуются, и важнейшим достижением на этом пути стала разработка блокаторов ФНО-α. При манифестации БК на первый план выходят воспалительные изменения, а с течением времени после постановки диагноза повышается риск развития таких осложнений, как стриктуры и пенетрации. Через 5 лет после установления диагноза

риск первой резекции кишечника у детей с БК составляет 34% (G. Vernier-Massouille et al., 2008). Таким образом, основными тяжелыми исходами БК у детей, которые мы пытаемся предотвратить, являются прогрессирование воспалительной формы заболевания до стриктурирующей и пенетрирующей, а также задержка роста. Лечение БК у детей начинают с назначения полного энтерального питания (ремиссия в 73% случаев), назначения кортикостероидов (ремиссия достигается в 57-79% случаев). Следует отметить, что при тяжелом течении БК блокаторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб) могут быть назначены уже на первом этапе лечения, минуя этап назначения иммуномодуляторов (6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат). И наконец, при неэффективности всех доступных средств консервативного лечения иногда приходится прибегать к оперативному вмешательству.

Почему же ингибиторы ФНО-α фактически совершили революцию в лечении ВЗК? Дело в том, что ФНО-α является ключевым цитокином моноцитов в развитии воспалительного процесса при ВЗК. Антитела к ФНО-α нейтрализуют данный воспалительный цитокин и таким образом прерывают воспалительный каскад. В настоящее время для индукции ремиссии и ее поддержания при БК Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) одобрены 2 блокатора ФНО-α: инфликсимаб и адалимумаб. Первый ингибитор ФНО — инфликсимаб — представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО-α, содержащие 75% человеческих и 25% мышиных последовательностей. Адалимумаб (Хумира®) — это рекомбинантные IgG1 человека, моноклональные антитела к ФНО-α, которые содержат только пептидные последовательности человека. Согласно анализу данных регистра детей с ВЗК ICN (Improve Care Now) в США, в который были включены 4130 детей с БК (2007-2012), к 26-й неделе терапии из получающих блокаторы ФНО-α пациентов 54,4% имели шанс достичь клинической ремиссии, причем 47,3% — без применения ГКС. К 52-й неделе лечения клиническая ремиссия была констатирована у 66,6% пациентов (у 60,1% без применения ГКС). Пациенты, получавшие блокаторы ФНО-α, на 50% чаще достигали клинической ремиссии, чем больные, не получавшие этих препаратов (на 70% чаще без применения ГКС).

В проведенном в США исследовании RISK изучалось раннее применение блокаторов ФНО-α у 204 детей с ВЗК. Исходы оценивали через 1 год терапии с использованием трех разных терапевтических подходов. Было показано, что вероятность достижения ремиссии без ГКС была достоверно выше при применении в качестве начальной терапии блокаторов ФНО-α в сравнении с иммуномодуляторами (p=0,0017) и блокаторов ФНО-α по сравнению с отсутствием ранней иммуноотерапии (p=0,0002). Иммуномодуляторы в сравнении с отсутствием ранней иммуноотерапии не продемонстрировали достоверного повышения частоты достижения ремиссии.

Долгосрочные исходы ВЗК при применении блокаторов ФНО-α в США были оценены при ретроспективном анализе данных когорты детей (n=335) с подтвержденным диагнозом ВЗК (1988-2008), которые были включены в регистр детских ВЗК в Техасе. Оценивались такие исходы, как хирургические вмешательства, внекишечные проявления БК и частота визитов в клинику. Биологическая терапия начала использоваться в США с 1995 г., а в 2001-2008 гг. ее

применение было значительно интенсифицировано. Именно в период 2001-2008 гг. было отмечено значительное уменьшение частоты визитов в клинику (общего количества визитов, среднего количества визитов у одного пациента в течение года, а также средней длительности наблюдения за пациентом), несмотря на то, что количество детей с диагностированным ВЗК выросло в 4 раза.

Оценка долгосрочных результатов применения блокаторов ФНО-α у детей с ВЗК также проведена в Израиле: был выполнен ретроспективный анализ данных (1999-2008) когорты 120 детей с ВЗК (101 ребенок с БК, 19 детей с НЯК), которые начали получать блокаторы ФНО-α в возрасте до 17,5 лет (A. Assa et al., 2013). Средний возраст начала биологической терапии составлял  $13,4 \pm 3,9$  лет, средняя продолжительность лечения — 15 мес (2-90 мес). У 29% пациентов имела место задержка роста, у 3% — стриктурирующие и пенетрирующие формы БК. Наиболее частыми показаниями для назначения блокаторов ФНО-α в этой когорте детей служили стероидозависимость или отсутствие эффекта ГКС (47%), обострение заболевания на фоне поддерживающей терапии (34%) и периаанальное поражение (19%). На фоне лечения отмечалось значительное снижение СОЭ и уровня СРБ, а также повышение содержания гемоглобина и иммуноглобулина. У пациентов, ответивших на лечение, наблюдалось достоверное улучшение показателей роста (значительно — у мальчиков) и индекса массы тела — ИМТ (независимо от пола). Таким образом, биологическая терапия фактически позволяет предупредить прогрессирование болезни у детей.

### Опыт наших соседей

Об особенностях оказания медицинской помощи детям с БК в Литве участникам конференции рассказала доцент кафедры детской гастроэнтерологии Литовского университета наук здоровья Рута Кучинскиене (Ruta Kučinskienė).



— В нашей клинической практике в Университетском госпитале города Каунас (Литва) при работе с детьми с БК мы всегда придерживаемся нескольких основных принципов лечения, способствующих улучшению как результатов лечения, так и качества жизни наших маленьких пациентов. Нутритивный статус, рост и половое развитие ребенка следует регулярно контролировать и при необходимости пациенту должна предоставляться соответствующая диетологическая поддержка. Обязательно следует проводить мониторинг минеральной плотности костной ткани методом денситометрии, особенно если речь идет о пациентах, проходящих курс длительной или повторной терапии ГКС. Немаловажным является оказание психологической помощи детям и подросткам с БК.

Невосприимчивость к лечению, как правило, наблюдается у детей с нестабильным течением заболевания. В этом случае в педиатрических отделениях гастроэнтерологических центров рекомендуется привлекать к сотрудничеству мультидисциплинарные команды специалистов. Одним из самых важных моментов в ведении подростков с БК является оказание адекватной поддержки при переходе пациента из педиатрической во взрослую клинику.

В нашей практике в качестве поддерживающей терапии у пациентов с БК мы используем азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг в сутки. Для индукции ремиссии мы рекомендуем назначать полное энтеральное питание, а при его недостаточной эффективности — ГКС. Однако следует избегать длительных или повторных курсов стероидной терапии, наиболее оптимальный курс должен длиться не более 2-3 месяцев. При тяжелом течении БК в качестве индукционной и поддерживающей терапии мы рекомендуем применять биологические препараты на основе антител к ФНО-α, такие как адалимумаб (Хумира®). Ежегодно в нашей клинике препаратом Хумира® проходят лечение 3-6 педиатрических пациентов с БК.

Педиатры должны четко понимать, что БК — это хроническое заболевание, поэтому его лечение продолжается в течение всей жизни пациента. Исходя из этого, мы должны не только правильно подбирать тактику диагностики и лечения собственно БК, но и регулярно контролировать развитие ребенка (рост, массу тела), назначать препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>, фолиевую кислоту, а также не забывать о психологической поддержке.

Своим опытом в области организации медицинской помощи детям с БК в Венгрии с участниками конференции поделился Президент Венгерского педиатрического гастроэнтерологического сообщества, член Совета Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), руководитель кафедры гастроэнтерологии Медицинского университета им. И. Земмельвейса, доктор Габор Верес (Gabor Veres). В своем докладе Г. Верес уделил особое внимание роли биологических препаратов в лечении детей с БК.



— Для определения масштабов проблемы БК стоит подробно остановиться на рассмотрении последних эпидемиологических данных о распространенности этого заболевания. К сожалению, на данный момент в мире диагностике ВЗК уделяется недостаточное внимание, исследования данной проблемы в разных странах проводятся единично и с большими интервалами во времени, что не дает возможности оценить полную

картину распространенности этой патологии. Так, согласно данным N.A. Molodecky (2012), количество зарегистрированных случаев БК и НЯК за последние 50 лет резко увеличилось: если в 1960 г. распространенность этих заболеваний оценивалась как очень низкая, то после 1980 г. они превратились в одну из медицинских проблем глобального масштаба. Как показывают результаты анализа современных исследований, частота случаев БК у детей, отличающаяся в разных странах, имеет стойкую тенденцию к росту и большей распространенности в сравнении с НЯК (К.Е. Muller et al., 2014). В Венгрии в связи с отсутствием полноценных программ, направленных на учет и ведение статистики зарегистрированных случаев ВЗК, в 2007 г. был создан Венгерский педиатрический реестр ВЗК (Hungarian pediatric IBD Registry – HUPIR), основывающийся на проспективном когортном дизайне и охватывающий детское население всей страны. Пациенты, состоящие на учете, проходят повторные исследования через три месяца после внесения в реестр с последующими ежегодными обследованиями. С момента создания реестра HUPIR в Венгрии было зарегистрировано более 1000 новых педиатрических пациентов с ВЗК. Количество случаев БК увеличилось с 4,33 до 5,61, а НЯК – с 2,32 до 2,75 на 100 тыс. населения (в 2007 г. и 2013 г. соответственно). Эти данные указывают на более чем 20-процентное увеличение заболеваемости ВЗК среди пациентов педиатрического профиля, в структуре которой явно преобладает БК (К.Е. Muller, P. Lakatos, 2013).

БК – хроническое неспецифическое гранулематозное воспаление ЖКТ, которое может поражать все его отделы и вовлекать в патологический процесс ряд других органов и систем. Клиническая картина БК весьма разнообразна и напрямую зависит от локализации, степени тяжести, продолжительности заболевания, его осложнений и рецидивов. Наряду с оценкой основных клинических симптомов (диарея с примесью крови или без видимой примеси крови (в 60% случаев), хроническая боль в животе, задержка роста или полового созревания, снижение массы тела, лихорадка неясного генеза) наиболее значимыми методами диагностики являются лабораторное определение уровня фекального кальпротектина и антител к сахаромикетам (ASCA); МРТ органов брюшной полости; ФЭГДС и колоноскопия, которые имеют особое значение в постановке диагноза.

При анализе результатов ФЭГДС 237 пациентов с ВЗК, включенных в реестр HUPIR, были выявлены характерные для БК макроскопические поражения у 64% из них, аномальная гистологическая картина – у 71%, язвы, эрозии и афты – у 31%. Дальнейшее изучение диагностической ценности ФЭГДС в комплексе с биопсией показало, что этот метод являлся ключевым в установлении диагноза БК у 9% пациентов (M. Kovacs et al., 2012).

В случае подтверждения диагноза БК следующим шагом является назначение лечения, соответствующее степени тяжести заболевания. Для упрощения выбора подходящей тактики лечения в 2013 г. на базе Будапештского медицинского университета им. И. Земмельвейса нами была разработана стандартная пошаговая стратегия лечения БК. В данной схеме приводятся несколько вариантов лечения, соответствующих умеренной, средней или высокой активности заболевания. Так, при легкой степени тяжести БК нами рекомендовано местное применение стероидов, антибиотиков, 5-аминосалициловой кислоты. Однако не стоит также забывать о роли полного энтерального питания, способствующего индукции ремиссии у детей с легкими формами БК. При средней тяжести заболевания мы рекомендуем назначать препараты азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата либо применять системные стероиды. При тяжелом течении БК у детей мы рекомендуем применять биологические препараты (в частности, адалимумаб) либо прибегать к хирургическому лечению.

Практически все перечисленные выше лечебные мероприятия направлены на достижение клинической ремиссии и полное заживление слизистой оболочки ЖКТ, что в комплексе с низким уровнем воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ, фекальный кальпротектин) составляет понятие так называемой глубокой ремиссии, достижение которой сегодня сложно представить без применения биологической терапии инновационными препаратами на основе моноклональных антител к ФНО-α (адалимумабом и инфликсимабом). На сегодняшний день проведено значительное количество клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность терапии блокаторами ФНО-α при БК. Как было доказано в исследовании Laharie и соавт. (2011), в котором принял участие 51 взрослый пациент с БК, применение инфликсимаба в качестве монотерапии способствовало быстрому заживлению слизистой оболочки ЖКТ, что отмечалось у 60% пациентов; при лечении азатиоприном и метотрексатом оно наблюдалось только у 11 и 50% пациентов соответственно. Комбинированное применение азатиоприна и инфликсимаба позволило увеличить эффективность терапии до 80%. Одной из самых больших работ, проведенных с целью изучения эффективности инфликсимаба, является рандомизированное многоцентровое открытое исследование Huams и соавт. (2007) оценки безопасности и эффективности химерных моноклональных антител к ФНО-α у педиатрических пациентов с умеренной и тяжелой формой БК (Randomized, multicenter, open-label study to Evaluate the safety and efficacy of Anti-TNF alpha Chimeric monoclonal antibody – REACH). Согласно результатам этого исследования, на индукционную терапию инфликсимабом ответили 99 (88,4%) из 112 пациентов,

а ремиссия БК через 10 недель лечения отмечалась у 66 (59%) пациентов.

Однако, несмотря на доказанную эффективность, необходимо учитывать, что инфликсимаб представляет собой химерные антитела (75% человеческого и 25% мышинного белка). Кроме того, он предназначен для внутривенного введения, что может быть ассоциировано с нежелательными инфузионными реакциями.

Моноклональное антитело следующего поколения – адалимумаб (Хумира®) – полностью идентично человеческому и вводится подкожно, поэтому наряду с высокой эффективностью не имеет риска развития реакций вследствие внутривенного введения. Безопасность и эффективность адалимумаба при БК средней и высокой степени тяжести у детей была изучена в исследовании IMAGINE. Было показано, что у детей с БК адалимумаб имеет такой же профиль безопасности, как и у взрослых пациентов. Терапия адалимумабом у пациентов, не получавших до этого инфликсимаб, была не менее эффективна, а частота достижения клинической ремиссии сопоставима с таковой в исследовании REACH. Кроме того, адалимумаб был эффективен и у пациентов, которые уже получали терапию инфликсимабом (J.S. Huams et al., 2012). Любые побочные эффекты, связанные с приемом адалимумаба (Хумира®), возникали лишь в 18% случаев, в отличие от 82% – на фоне введения инфликсимаба (A. Assa et al., 2013).

Наш собственный опыт применения биологического препарата Хумира® включает его применение у 95 педиатрических пациентов с БК, из которых у 71% была достигнута ремиссия. В то же время при использовании препарата Хумира® нами не было зарегистрировано ни одного случая острой аллергической реакции.

В датском многоцентровом проспективном обсервационном когортном исследовании изучалась эффективность применения адалимумаба у 53 педиатрических пациентов, ранее получавших лечение инфликсимабом. Длительность последующего наблюдения за ними составила 4 года. В результате у 34 (64%) из 53 пациентов была отмечена ремиссия, для достижения которой потребовалось всего 3,3 мес. У 50% пациентов ремиссия сохраняется и сейчас, спустя 2 года после завершения исследования (M. Cozijnsen, 2015).

Однако терапия биологическими препаратами не исключает возможности развития рецидива. В исследовании T. Molnair (2013) с участием 121 пациента с БК, получавшего терапию биологическими препаратами (87 – инфликсимаб, 34 – адалимумаб), через 1 год после завершения первого курса лечения у 45% пациентов пришлось повторить курс терапии в связи с рецидивом болезни. Как выяснили исследователи, к основным факторам риска развития рецидива может относиться ранее проводимая биологическая терапия с применением высоких доз препарата.

Итак, для достижения наилучших результатов лечения, в частности глубокой ремиссии заболевания, терапия должна быть направлена на полное заживление слизистой оболочки ЖКТ, купирование клинической симптоматики и снижение активности заболевания. Биологическая терапия с применением препарата Хумира® (адалимумаб) в этом случае является наиболее безопасным и рациональным подходом к индукции и поддержанию ремиссии у пациентов с тяжелым течением и ранним дебютом заболевания. Однако стоит учитывать, что на сегодняшний день терапия с применением биологических препаратов является успешной только у 2/3 пациентов, в связи с чем пока нельзя полностью исключить применение хирургического лечения. Хумира® (адалимумаб) имеет благоприятный профиль безопасности и долгосрочную эффективность, поэтому может рассматриваться в качестве наиболее перспективного биологического препарата при лечении БК у детей и подростков.

#### Вопросы преемственности в работе детских и взрослых гастроэнтерологов

О такой сложной организационной проблеме, как переход подростка с БК под наблюдение в систему здравоохранения для взрослых пациентов, рассказал в своем выступлении доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Андрей Эдуардович Дорофеев.



– Актуальность проблемы ВЗК обусловлена их достаточно высокой распространенностью, несвоевременной диагностикой и высокой частотой инвалидизации пациентов. ВЗК болеют преимущественно молодые люди трудоспособного возраста. Переход подростков, страдающих ВЗК, во взрослую систему здравоохранения при отсутствии адекватной поддержки сопряжен с повышенным риском неблагоприятных последствий для здоровья и возможной потерей связи с пациентом. В настоящее время в развитых странах мира стратегия перехода подростков с ВЗК во взрослую систему здравоохранения реализуется посредством обучения пациентов и создания специализированных клиник для перехода, в которых совместно работают детские и взрослые врачи. Между системами оказания медицинской помощи детям и взрослым с ВЗК существуют объективные различия. В то время как педиатрическая система здравоохранения сфокусирована на семье и вовлечении родителей в процесс ведения больного ребенка, на проблемах роста и развития маленького

пациента, а также на применении техник седации при выполнении болезненных диагностических процедур, система медицинского обслуживания взрослых сосредоточена на конкретном пациенте, от которого ожидают независимости и автономности. Кроме того, взрослая система здравоохранения призвана решать такие специфические проблемы пациентов, как реализация репродуктивного потенциала, своевременная диагностика злокачественных новообразований и пр.

Показано, что одной из ключевых проблем перехода подростков с ВЗК в систему медицинского обслуживания взрослых является недостаточное знание ими анамнеза своего заболевания и проведенного лечения. Данные канадских исследований свидетельствуют о том, что большинство подростков с ВЗК не могут указать точную локализацию заболевания, предыдущие хирургические вмешательства, дату последней колоноскопии и результаты визуализации тонкого кишечника (C.I. de Bie, 2012).

Главными целями переходного периода от наблюдения у педиатра и детского гастроэнтеролога к наблюдению в клинике для взрослых являются обеспечение готовности к этому самого пациента и его родителей, а также информирование взрослого гастроэнтеролога о переходе такого больного.

#### Выделяют следующие характеристики успешной преемственности:

- непрерывность оказания помощи;
- приверженность к терапии;
- понимание сути заболевания;
- поощрение самостоятельности;
- доверие к взрослой клинике;
- поддержание или улучшение контроля над заболеванием.

В соответствии с основными принципами преемственности, изложенными в Британском руководстве по ВЗК (2011), молодые пациенты с ВЗК имеют право на аккуратный, организованный переход из детской системы оказания медицинской помощи во взрослую, подготовка к которому должна быть начата еще в подростковом возрасте. Переход не должен нарушать текущее оказание помощи и лечение; он начинается в условиях детской системы оказания помощи, но за его успешное завершение ответственна взрослая служба (C. Mowat et al., 2011).

В настоящее время не существует определенного наиболее эффективного формата перехода, но все существующие модели основаны на таких приоритетах, как взаимодействие между всеми участниками и построение доверительных отношений. Можно использовать следующие варианты перехода:

- ежегодные совместные консультации с педиатром и взрослым гастроэнтерологом, начиная с 14-летнего возраста;
- три чередующихся визита к педиатру и взрослому гастроэнтерологу в течение 1 года до перехода;
- один совместный финальный визит с участием педиатра и взрослого гастроэнтеролога во время передачи всех сведений о пациенте.

#### В 2015 г. экспертами Североамериканского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (NASPGHAN) были сформулированы следующие рекомендации по обеспечению преемственности:

1. Посещения врача без взрослых для выработки самостоятельности и уверенности в себе.
2. Обсуждение преимуществ перехода во взрослую систему здравоохранения, например, большая насыщенность на решение вопросов, связанных с беременностью, злокачественными новообразованиями и пр.
3. Выбор взрослого гастроэнтеролога, заинтересованного в решении проблем «молодых взрослых» с началом заболевания в детском возрасте (при необходимости заблаговременное знакомство, визит к педиатру после посещения взрослого врача).
4. Предоставление всех необходимых медицинских записей взрослому гастроэнтерологу и пациенту.
5. Заблаговременные усилия для достижения необходимой готовности к переходу.

\*\*\*

Таким образом, сегодня БК у детей и подростков представляет собой сложнейшую междисциплинарную проблему, решение которой требует консолидированных усилий педиатров, детских и взрослых гастроэнтерологов, врачей лабораторной и инструментальной диагностики, гистологов, медицинских генетиков и, конечно же, организаторов здравоохранения. В настоящее время целью терапии БК является не просто избавление больного от мучительных симптомов, а полный контроль над воспалительным процессом в слизистой оболочке кишечника, который позволяет предупредить ее прогрессирующее повреждение, а значит остановить развитие осложнений и устранить необходимость оперативного лечения. К счастью, благодаря созданию таких инновационных биологических препаратов на основе моноклональных антител к ФНО-α, как адалимумаб (Хумира®), и одобрению их применения в педиатрической практике успешная индукция и длительное поддержание ремиссии у детей и подростков с БК без применения ГКС сегодня уже стали реальностью.

Подготовили Елена Терещенко и Антон Вовчек



# Новые технологии — новые успехи в лечении кислотозависимых заболеваний

По материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели

Как известно, кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта. В настоящее время к группе КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ассоциированные и не ассоциированные с *H. pylori*), функциональную диспепсию, а также симптоматические гастропатии. Синтез ингибиторов протонной помпы (ИПП) в конце XX века без преувеличения стал революционным прорывом в лечении КЗЗ. Появление в распоряжении гастроэнтерологов столь мощных инновационных антисекреторных средств позволило вывести лечение пациентов с КЗЗ на качественно новый уровень и было с огромным энтузиазмом воспринято и медицинским сообществом, и пациентами. Однако по мере накопления клинического опыта выяснилось, что применение этих высокоэффективных средств сопряжено с необходимостью учета ряда важных с практической точки зрения характеристик как самого ИПП, так и конкретного пациента, и, к сожалению, далеко не всегда стандартное назначение ИПП «по протоколу» способно обеспечить адекватное подавление кислотопродукции. Именно поэтому сегодня фармакологи активно работают над усовершенствованием уже синтезированных ИПП (выделение активных стереоизомеров, создание новых лекарственных форм, модификация высвобождения действующего вещества и др.) и над созданием совершенно новых классов лекарственных веществ, которые в будущем смогут использоваться в лечении КЗЗ. Клиницисты, в свою очередь, с целью повышения эффективности кислотосупрессии предлагают новые схемы приема и дозирования ИПП, а также рассматривают возможности их использования в комбинации с инновационными лекарственными препаратами других классов. Новым диагностическим и терапевтическим возможностям, которые позволяют улучшить ведение пациентов с КЗЗ (и в частности с ГЭРБ), был посвящен научный симпозиум с участием ведущих отечественных специалистов в области гастроэнтерологии, состоявшийся в рамках VIII Украинской гастроэнтерологической недели (24-25 сентября 2015 года, г. Днепрпетровск). Предлагаем вниманию читателей краткий обзор их выступлений.

Открыл работу симпозиума доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак (отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков). В своем докладе он подробно рассмотрел эволюцию ингибиторов протонной помпы.



— Одно из первых упоминаний об изжоге и отрыжке кислым можно найти еще в трудах Авиценны, датированных X-XI вв., а сам гастроэзофагеальный рефлюкс как основа заболевания был описан Н. Quinke в 1879 г. До появления такой нозологической формы, как ГЭРБ, характерный для этого заболевания симптомокомплекс обозначался различными терминами: пептический эзофагит, рефлюкс-эзофагит, рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс. Подходы к лечению ГЭРБ менялись в соответствии с расширением наших представлений об этиопатогенезе данного заболевания. В 1823 г. W. Prout было установлено, что основным компонентом желудочного сока является соляная кислота, и для лечения стали закономерно применяться антациды. В 1976 г. J. Black получил Нобелевскую премию за синтез первого H<sub>2</sub>-блокатора — циметидина. В 1987 г. в Швеции группой исследователей под руководством И. Эстхольма был синтезирован омепразол, ставший родоначальником класса ИПП. Уже через год он был представлен под торговым названием Лосек (АстраЗенека) на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме, а сами ИПП как класс были признаны основной группой лекарственных средств, контролирующей кислотопродукцию. Затем были разработаны другие ИПП: лансопризол (1992), пантопризол (1994), рабепразол (1999). Появление ИПП ознаменовало новую эру в лечении КЗЗ. Успехи в разработке новых высокоэффективных антисекреторных препаратов привели к уменьшению количества выполняемых пациентам с КЗЗ операций, в частности ваготомии. В 1993 г. на конференции гастроэнтерологов в Йеле было достигнуто соглашение о том, что ваготомия больше не может рассматриваться как метод выбора в лечении язвенной болезни.

Условия, которые являются оптимальными для эффективной терапии ГЭРБ, определяются сформулированным еще в 1992 г. правилом Белла, которое гласит, что заживление эрозий пищевода происходит в 80-90% случаев, если удастся поддерживать pH в желудке >4 на протяжении не менее 16-20 ч в сутки в течение 8 недель. Применение ИПП один раз в сутки обеспечивает достоверно более длительное поддержание целевых значений внутрижелудочного pH, чем H<sub>2</sub>-блокаторы, применяемые 2 раза в сутки. Доказано, что ИПП намного более эффективны в лечении ГЭРБ, чем H<sub>2</sub>-блокаторы, а показатели удовлетворенности лечением пациентов ГЭРБ при применении ИПП существенно выше, чем при использовании прокинетики и H<sub>2</sub>-блокаторов.

Эффективность различных ИПП при ГЭРБ в целом сопоставима. Омепразол, лансопризол, пантопризол и рабепразол имеют сходную структуру и механизм действия и несколько отличаются по своей клинической фармакологии. Так, рабепразол характеризуется более быстрым началом действия по сравнению с другими ИПП. ИПП также отличаются по взаимодействию с системой цитохрома P450 и, соответственно, по потенциалу развития межлекарственных взаимодействий. Частота взаимодействий омепразола и лансопризола с другими лекарственными средствами выше. Пантопризол имеет меньшее количество взаимодействий с другими ИПП и рекомендован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США как препарат выбора при необходимости одновременного применения с клопидогрелом.

Тем не менее даже такие мощные антисекреторные препараты, как ИПП, имеют «слабые звенья» в своей клинической фармакологии (P.O. Katz et al., 2013). Такими характеристиками ИПП, способными отрицательно повлиять на их эффективность, являются:

- неустойчивость к воздействию кислого содержимого желудка;
- снижение абсорбции на 40-70% при приеме с пищей;
- короткий период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) — не более 1-1,7 ч;
- врожденная или приобретенная резистентность к препаратам у части пациентов (до 10%);
- ИПП действуют только на активные помпы.

Необходимо помнить о том, что для максимальной клинической эффективности важно принимать ИПП за 30-60 мин перед первым приемом пищи.

Дальнейшая эволюция ИПП шла в направлении разработки препаратов на основе активных моноизомеров. Первым таким ИПП стал эзомепразол, созданный в виде чистого оптического S-изомера омепразола; он характеризуется более высокой биодоступностью и антисекреторной активностью в сравнении с омепразолом. В 2009 г. FDA США был одобрен новый препарат на основе активного R-изомера лансопризола — Дексилант (декслансопризол), который выпускается в капсулах с модифицированным двухфазным высвобождением действующего вещества. Сегодня этот инновационный ИПП доступен и в Украине — его представляет на нашем фармрынке известная международная фармацевтическая компания «Такеда». По данным исследований, Дексилант наиболее длительно подавляет внутрижелудочный pH, поддерживая его значения на уровне >4 в течение 17 ч в сравнении с 15,3 ч у эзомепразола и 12,9 ч у омепразола (W. Zhang et al., 2007). Широкое применение декслансопризола в лечении КЗЗ поддерживается международными рекомендациями и клиническими руководствами, которые подчеркивают важное клиническое преимущество этого препарата, заключающееся в том, что в силу двухфазного высвобождения и обусловленных им особенностей

фармакокинетики его антисекреторный эффект не зависит от приема пищи. Так, в современных рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ (ACG, 2013) четко указано, что хотя ИПП с замедленным высвобождением действующего вещества наиболее эффективны в контроле интрагастрального pH при условии их приема до еды и обычно менее эффективны при приеме перед сном, декслансопризол является исключением из этого правила, обладая аналогичной эффективностью в контроле pH независимо от времени приема пищи.

Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов осветил в своем докладе проблемные вопросы лечения пациентов с ГЭРБ.



— Сегодня лечение КЗЗ уже невозможно представить без применения ИПП — препаратов, которые имеют наиболее высокую антисекреторную эффективность. Наиболее распространенным КЗЗ является ГЭРБ. В ее лечении еще остается ряд нерешенных вопросов, которые находятся в центре внимания ведущих мировых экспертов на всех международных конференциях

по гастроэнтерологии. Одной из ключевых проблем в ведении пациентов с ГЭРБ остается предотвращение так называемых «кислотных прорывов». Данные масштабного исследования GERD Patient Study, проведенного в 2008 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) с участием 1064 пациентов с ГЭРБ, которые получали ИПП 1 раз в мес в течение ≥3 мес, убедительно продемонстрировали, что у большинства (65%) пациентов с кислотными прорывами они возникали ночью. При этом 56% пациентов с кислотными прорывами с целью контроля симптомов дополнительно использовали различные безрецептурные препараты (в частности, антациды) на фоне назначенной стандартной терапии ИПП. Более 70% тех участников исследования, которые принимали безрецептурные препараты для купирования симптомов кислотного прорыва, делали это на протяжении не менее 1 года на фоне лечения ИПП. Это говорит о том, что те стандартные схемы применения ИПП при ГЭРБ, которые назначались данным пациентам, были неэффективными у весьма значительного числа участников исследования. Таким образом, субоптимальный контроль симптомов ГЭРБ остается ведущей нерешенной проблемой в ведении данной категории больных. По данным исследования W.D. Chey et al. (2010), 35,4% пациентов с ГЭРБ, принимающих ИПП 1 раз в сутки, указывали, что терапия не полностью избавляет их от симптомов. Причины субоптимального контроля симптомов ГЭРБ на фоне стандартного приема ИПП 1 раз в сутки можно разделить на 3 основные группы:

- обусловленные фармакологией отдельных ИПП (влияние только на активные помпы, снижение абсорбции при приеме с пищей, короткий период полувыведения и др.);
- обусловленные недостаточным комплаенсом (несоблюдение режима дозирования относительно времени приема препарата и употребления пищи, нарушение режима дня);
- обусловленные физиологией протонных помп (активация помп, ингибирование не всех активных помп и генерация новых помп в течение суток).

Разные ИПП в зависимости от особенностей их клинической фармакологии требуют различных правил приема. ИПП традиционно назначаются перед едой, поскольку они действуют только на активные протонные помпы. Прием за 30-60 мин до еды наиболее эффективен в связи с коротким периодом полувыведения ИПП. При приеме с пищей абсорбция большинства ИПП снижается на 40-70% (P.O. Katz et al., 2013).

Нерешенной проблемой в лечении ГЭРБ по-прежнему остается недостаточный комплаенс пациентов. Далеко не все пациенты строго соблюдают режим назначенного лечения: по данным исследования N.T. Gunaratnam et al. (2006), 54% пациентов с сохраняющимися симптомами ГЭРБ принимали ИПП

субоптимально, и только 6% пациентов, которым был назначен прием ИПП 1 раз в сутки, принимали препарат так, чтобы он обеспечивал максимальное подавление секреции соляной кислоты (за 15-30 мин до еды). Не стоит забывать и о важности соблюдения таких простых и всем известных рекомендаций по немедикаментозному лечению ГЭРБ, как ночной сон на кровати с приподнятым изголовьем. В исследовании с участием здоровых добровольцев, не инфицированных *H. pylori*, было показано, что даже у здорового человека горизонтальное положение во время ночного сна сопровождается выраженным снижением внутрипищеводного pH (P.O. Katz et al., 2006). Поэтому у пациентов с ГЭРБ несоблюдение рекомендаций по изменению образа жизни на фоне неадекватного режима приема ИПП с высокой вероятностью будет приводить к ночным кислотным прорывам.

Протонные помпы активируются после приема пищи, и для оптимального ингибирования желудочной секреции необходима стимуляция продукции кислоты пищей. ИПП максимально подавляют протонные помпы в период их максимальной активности. Однако около 25% помп остаются неактивными (G. Sachs, 2003). Кроме того, не все протонные помпы активны в одно и то же время и около 25% их регенерирует в течение суток. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибированными, восстановленными или новыми протонными помпами в промежутках между приемами ИПП и к неэффективному купированию симптомов.

Учитывая вышеизложенные нерешенные клинические проблемы в ведении пациентов с ГЭРБ, а также известные на сегодня особенности функционирования протонных помп, усилия ученых сосредоточены на разработке новых лекарственных средств, которые позволяют обеспечить более эффективное подавление кислотопродукции в нужное с точки зрения патофизиологии время. Из уже созданных таких ИПП особого внимания заслуживает инновационный ИПП Дексилант (декслансопризол), который является R-изомером лансопризола, имеющим более медленный клиренс и, соответственно, создающим высокие концентрации в крови на протяжении более длительного времени, чем S-изомер. Дексилант – первый и единственный на сегодняшний день ИПП, обеспечивающий двухфазное высвобождение действующего вещества и, соответственно, более длительное подавление кислотопродукции. В каждой капсуле содержится два типа гранул в кишечнорастворимых оболочках, растворяющихся при разном уровне pH. Гранулы первого типа начинают высвобождать декслансопризол в течение 1 ч после приема препарата, а гранулы второго типа обеспечивают высвобождение декслансопризола через 4-5 ч после приема препарата. Данный механизм был специально разработан японскими учеными для продления действия препарата. Показано, что у здоровых добровольцев Дексилант создает два пика концентрации в крови, совпадающих с максимальным подавлением кислотопродукции. При сравнении фармакодинамики однократной дозы декслансопризола замедленного высвобождения (60 мг) и однократной дозы эзомепразола замедленного высвобождения (40 мг) было показано, что в течение всего 24-часового периода после дозирования препарата среднее значение внутрижелудочного pH после приема однократной дозы декслансопризола 60 мг было достоверно выше, чем после приема однократной дозы эзомепразола 40 мг (M. Kukulka et al., 2011). При сравнении длительности поддержания внутрижелудочного pH >4 в течение 24-часового периода после приема здоровыми добровольцами обычного лансопризола (30 мг) и декслансопризола (60 мг) было показано, что это время составляет 14 и 17 ч соответственно, то есть в сравнении с обычным лансопризолом декслансопризол имеет преимущество на 3 ч (W. Zhang et al., 2007). Дексилант поддерживал внутрижелудочный pH >4 более длительно, чем эзомепразол и омепразол (17 ч в сравнении с 15,3 ч и 12,9 ч соответственно) (P. Miner et al., 2003; W. Zhang et al., 2007).

Таким образом, инновационный ИПП Дексилант имеет ряд клинических преимуществ. Он обеспечивает эффективный контроль pH при приеме 1 раз в сутки независимо от времени приема (перед завтраком, перед обедом или перед ужином) и употребления пищи (R.D. Lee et al., 2010). В тех обстоятельствах, когда эффективность других ИПП может существенно снижаться, Дексилант сохраняет свою эффективность. Дексилант может назначаться как в качестве стартового ИПП, так и у тех пациентов, у которых другие ИПП оказались недостаточно эффективными. Наличие на украинском фармацевтическом рынке такого современного ИПП, как Дексилант, дает всем нам возможность осуществлять качественное лечение пациентов с КЗЗ в соответствии с мировыми стандартами.

Новые диагностические и лечебные технологии в ведении пациентов с заболеваниями пищевода рассмотрел **заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник.**



– В настоящее время выделяют эрозивную и неэрозивную формы ГЭРБ (НЭРБ). При этом установлено, что 65% случаев ГЭРБ являются эндоскопически негативными (истинная НЭРБ, гиперчувствительный кислотный пищевод, гиперчувствительный некислотный пищевод и функциональная изжога), а 35% – эндоскопически позитивными (эрозивная ГЭРБ и осложненная ГЭРБ). Таким образом, очевидно, что популяция пациентов с НЭРБ очень гетерогенна. С точки зрения оценки эффективности применения ИПП при различных подтипах НЭРБ сегодня большое значение отводится такому диагностическому методу, как импеданс-pH-мониторинг. Благодаря использованию этого метода мы знаем, что пациенты с истинной НЭРБ отвечают на стандартное лечение ИПП, пациенты с гиперчувствительным к кислоте пищеводом отвечают на лечение высокими дозами ИПП, а пациенты с пищеводом, гиперчувствительным не к кислоте, и пациенты с функциональной диспепсией не отвечают на лечение ИПП (С. Scarpignato et al., 2012).

Чем же можно объяснить отмечающуюся порой низкую эффективность ИПП при НЭРБ? Следует отметить, что при корректной диагностике, включающей проведение функциональных проб, пациенты с НЭРБ отвечают на лечение ИПП так же, как и пациенты с эрозивной ГЭРБ. Поэтому при неэффективности лечения в первую очередь стоит задуматься о верности поставленного диагноза. При этом действительно существует и проблема ИПП-рефрактерной изжоги: около 20% пациентов с правильно установленным диагнозом и адекватно назначенным лечением не отвечают на применение ИПП в стандартных дозах.

Возможные причины симптомов ГЭРБ, рефрактерных к лечению, различны. Если проблема заключается в неадекватной кислотосупрессии, то ее решают путем повышения дозы ИПП и пересмотра режима лечения. При выявлении неадекватного рефлюкса как основы развития симптоматики предпочтение отдают назначению препаратов, которые подавляют рефлюкс, формируя физиологический барьер. При изжоге, не связанной с рефлюксом, эффективным оказывается назначение психотропных препаратов.

Согласно алгоритму ведения пациентов с ГЭРБ, резистентной к ИПП, на первом этапе проводится титрация дозы ИПП в сторону ее повышения и при ослаблении интенсивности симптомов за пациентом осуществляют регулярное наблюдение. При сохранении симптоматики назначается адьювантная терапия; если же она оказывается неэффективной и симптомы не ослабевают, пациенту проводят функциональные тесты и эндоскопическое исследование. При упорном персистировании симптоматики и отсутствии альтернативного диагноза возможно проведение хирургического лечения.

ИПП в стандартных дозах могут контролировать симптомы ГЭРБ, но ночная внутрижелудочная кислотность у таких пациентов часто остается высокой. Поэтому стратегия фармакотерапии при рефрактерной ГЭРБ предусматривает отдельный режим приема ИПП (в стандартной или в двойной дозе) 2 раза в сутки (до завтрака и перед вечерним приемом пищи), что позволяет улучшить контроль кислотопродукции. У пациентов с ночными симптомами добавление H2-гистаминоблокаторов перед сном может быть показано для предотвращения ночного кислотного прорыва и связанного с ним закисления пищевода.

Одной из важных клинических проблем также является недостаточная эффективность кислотосупрессии у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Как правило, ИПП эффективны при таких ГЭРБ-ассоциированных клинических проявлениях, как некардиальная боль в грудной клетке, аритмии, расстройства сна и эрозии эмали зубов, лишь изредка эффективны у пациентов с ГЭРБ-ассоциированной бронхиальной астмой, а также со связанными с ГЭРБ хроническим кашлем, ларингеальными симптомами и ощущением кома в горле. Таким пациентам необходимо назначать дополнительные препараты (ингибиторы рефлюкса, прокинетики, висцеральные анальгетики, барьерные препараты и препараты, влияющие на мышечную резистентность пищевода). За рубежом также используются агонист ГАМК-В-рецепторов баклофен, ингибиторы NO-синтазы, антагонисты

рецепторов холецистокинина и др. Сегодня доказано, что баклофен эффективен у пациентов с ГЭРБ, рефрактерной к ИПП, а также при ночных эпизодах гастроэзофагеального рефлюкса. Эффективность лечения повышается при комбинированной терапии ИПП и баклофеном, особенно в решении проблемы ночного рефлюкса и нарушения сна.

В настоящее время уделяется большое внимание поиску средств, воздействующих на висцеральную гиперчувствительность, поскольку, согласно современным представлениям, именно этот механизм превалирует при НЭРБ и функциональных расстройствах пищевода. Открыты кислоточувствительные ионные каналы, нарушение функции которых приводит к формированию функциональных расстройств пищевода (ком в горле, изжога, некардиальная боль в грудной клетке и дисфагия). Кислота возбуждает первичные чувствительные нейроны в пищеводе путем активации двух протонных каналов – катионных каналов транзитного рецепторного потенциала ваниллоид-1 (TRPV1) и кислоточувствительных ионных каналов (ASIC). Активация TRPV1-каналов может инициировать нейрогенное воспаление и выделение провоспалительных медиаторов в тканях. Фармакологически блокируя данные каналы, можно облегчить течение патологии пищевода.

Что касается лечения пациентов с функциональной изжогой, то оно должно быть основано на ее патогенезе. При ведущей роли кислотозависимых нарушений назначаются кислотоснижающие препараты, при повышении чувствительности – препараты, влияющие на висцеральную гиперчувствительность (С. Scarpignato et al., 2015). Учитывая данные последних клинических исследований, в лечении пациентов с функциональной изжогой большое значение придается применению антидепрессантов с целью воздействия на висцеральную гиперчувствительность.

На сегодняшний день ИПП по-прежнему остаются ведущими средствами лечения ГЭРБ, которые показаны при всем спектре ее клинических проявлений. При рефрактерном течении ГЭРБ дозы ИПП повышают и назначают дополнительную терапию. Особого внимания и дифференцированного подхода к терапии требуют внепищеводные проявления ГЭРБ. При рефрактерной к ИПП НЭРБ проводится дополнительное обследование с целью дифференциальной диагностики с функциональной диспепсией. Особая роль в повышении эффективности лечения различных форм ГЭРБ отводится новым ИПП. ИПП нового поколения, в частности декслансопризол, имеют ряд преимуществ перед другими ИПП:

- улучшенные параметры фармакокинетики;
- эффективность дозы не зависит от времени приема пищи;
- возможны альтернативные формы приема (например, через назогастральный зонд);
- отсутствие эффекта гиперсекреции соляной кислоты после отмены препарата.

Данные имеющихся на сегодня клинических исследований свидетельствуют, что Дексилант эффективен как при эрозивной, так и при неэрозивной ГЭРБ. Назначение Дексиланта благодаря особенностям его фармакокинетики позволяет обеспечить 24-часовой контроль изжоги и симптомов ночного кислотного прорыва в течение 6 мес терапии (D.C. Metz et al., 2009). Поддерживающая терапия препаратом Дексилант в течение 6 мес у больных с тяжелым эрозивным эзофагитом позволила добиться высоких (75%) показателей ремиссии (D.C. Metz et al., 2009). При неэрозивной ГЭРБ в сравнении с плацебо через 4 недели лечения декслансопризолом 24-часовой контроль изжоги обеспечивался у более чем 60% пациентов (R. Fass et al., 2009). Дексилант имеет высокий профиль безопасности, сопоставимый с таковым у лансопризола и подтвержденный в исследованиях с участием большого количества пациентов (>4500). Он может назначаться больным с легким нарушением функции печени (коррекция дозы не требуется). Есть также исследования, подтверждающие возможность назначения препарата Дексилант в дозе 30 мг пациентам со среднетяжелым нарушением функции печени (B.W. Behm, D.A. Paura, 2011).

В заключение следует отметить, что сейчас в стадии доклинических и клинических испытаний находится целый ряд перспективных молекул, на основе которых, возможно, впоследствии будут синтезированы инновационные лекарственные препараты для лечения заболеваний пищевода. Будущее в лечении заболеваний пищевода (в частности, кислотозависимых) связывается, в первую очередь, с созданием новых антисекреторных средств, а также новых прокинетиков и висцеральных анальгетиков.

Подготовила **Елена Терещенко**

UA(PPIF)/1215/0002



# Обострение хронической печеночной недостаточности: определение, классификация и подходы к лечению

Обострение клиники у пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПН) ассоциировано с высокими показателями заболеваемости и смертности, развитием мультиорганной недостаточности и высокими затратами на лечение (от 116 до 180 тыс. долларов в США). Показатель смертности при этой патологии в последние два десятилетия остается неизменным и превышает 50%. Для выявления пациентов с циррозом печени, у которых прогнозируется высокий риск возникновения обострения ХПН, разные гепатологические ассоциации – Asia Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) и European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) совместно с American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) – предложили две трактовки понятия обострения ХПН (acute-on-chronic liver failure, ACLF), которые привели скорее к затруднению понимания проблемы, чем к ее прояснению. Например, APASL подразумевает под ACLF обострение ХПН, которое может развиваться в отсутствие диагностированного цирроза печени, а EASL/AASLD – только обострение ХПН на фоне компенсированного или декомпенсированного цирроза. Поэтому есть необходимость проанализировать ACLF более детально.



С.М. Ткач

## Определение ACLF

В наиболее упрощенном смысле ACLF – это внезапное ухудшение состояния пациентов, связанное с хронической печеночной недостаточностью. Для лучшего понимания проблемы определение этой патологии должно включать в себя несколько аспектов: во-первых, ограничение временных рамок, в пределах которых она развивается («острая» составляющая определения); во-вторых, характеристику «хронической» составляющей; в-третьих, описание степени нарушения печеночных функций (само понятие «недостаточность»).

Согласно APASL определение ACLF выглядит следующим образом: «ACLF – острая дисфункция печени, развивающаяся у пациентов с ранее диагностированным или недиагностированным хроническим заболеванием печени и проявляющаяся желтухой и коагулопатией, которая в течение 4 недель может осложниться асцитом и/или энцефалопатией».

EASL/AASLD описывают ACLF несколько по-другому: «ACLF – это острое проявление существующей хронической патологии печени, обычно связанное с каким-либо провоцирующим фактором и ассоциирующееся с увеличением летальности в течение 3 мес в связи с развитием полиорганной недостаточности». Различия в этих двух трактовках заключаются в сроках развития болезни, которыми определяется «хроническая» составляющая, а также наличии и видах провоцирующих факторов. В частности, APASL приводит различные провоцирующие факторы, преимущественно печеночного происхождения,

а в перечень EASL/AASLD входит еще и такое понятие, как сепсис. Кроме того, четкому определению ACLF мешают такие проблемы, как недостаток проведенных исследований, ограниченный опыт и несовершенство методов ведения пациентов.

Для того чтобы выделить ACLF как отдельную нозологическую единицу, необходимо выполнить следующие требования: 1) определить признаки, отличающие ACLF от острой печеночной недостаточности (acute liver failure – ALF) и декомпенсированного цирроза; 2) описать патофизиологическую картину; 3) выделить специфические результаты лабораторных или других исследований, которые подтверждали бы диагноз и исключали другие заболевания печени; 4) разработать шкалу тяжести заболевания, основанную на клинических признаках.

**Таким образом, необходимо разработать такое определение ACLF, которое отличалось бы от понятия острой печеночной недостаточности или декомпенсированного цирроза печени без полиорганной патологии и основывалось на клинических, биохимических, радиологических и/или гистологических критериях. Безусловно, такое определение должно быть подкреплено обширными проспективными и проверенными исследованиями, а также доступно для использования во всем мире.**

Поэтому для начала, с целью сбора информации, следует взять под наблюдение всех пациентов с хроническими заболеваниями печени (с циррозом или

без цирроза). Однако сделать это достаточно сложно. В частности, на Востоке наблюдается недостаточное количество данных проспективных исследований относительно острых проявлений хронической болезни печени, связанной с вирусами гепатитов В и Е. Недавно с целью определения групп пациентов с циррозом печени и риском развития полиорганной недостаточности были проведены два глобальных проспективных исследования с привлечением большого количества пациентов в Европе (CANONIC) и Северной Америке (NACSELD). В обоих исследованиях участвовали только пациенты с циррозом печени.

В исследовании CANONIC наблюдались пациенты, госпитализированные по причине острой декомпенсации, определяемой как «острое развитие массивного асцита, печеночной энцефалопатии, гастроинтестинального кровотечения, бактериальной инфекции или любой комбинации этих признаков». Диагноз ACLF в этом случае ставили, основываясь на признаках полиорганной недостаточности и показателя 28-дневной летальности (15%). У пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью наблюдались более высокие цифры летальности, чем при недостаточности других органов и систем. Важность недостаточности экстрапеченочных органов и систем усугублялась тем фактом, что даже среди пациентов с повышенным уровнем сыровоточного билирубина летальность составляла всего 4%,

при отсутствии у них признаков недостаточности других органов и систем.

В исследовании NACSELD выяснилось, что недостаточность  $\geq 2$  экстрапеченочных органов и систем ассоциируется с увеличенной летальностью среди пациентов с вирусными циррозами печени, а рост летальности у больных с недостаточностью одной системы был невысоким. Однако данное исследование касалось только пациентов с циррозом печени вирусного генеза, а не всех пациентов с циррозом печени, требующих госпитализации.

Если давать определение ACLF как заболеванию, при котором риск летальности пациентов значительно увеличен, необходимо включать в него признаки недостаточности экстрапеченочных органов и систем. Возможно, нелогично включать в определение печеночной недостаточности признаки поражения других органов и систем, однако даже в существующем общепринятом определении острой печеночной недостаточности есть признак поражения ЦНС – энцефалопатия, возникающая в период от 1 до 8 недель после появления желтухи у пациентов без предшествующих признаков заболевания печени. Также субфульминантное подострое течение или позднее проявление печеночной недостаточности определяется разными авторами как начало печеночной энцефалопатии в период 2-24 недель после появления желтухи. Следует помнить, что полиорганная недостаточность у пациентов с заболеванием печени может быть результатом не только печеночной недостаточности, но и сепсиса.

Перечень хронических заболеваний печени с риском развития ACLF может включать как цирроз печени, так и болезни печени без цирроза. Поскольку определение ACLF касается обострения на фоне хронической патологии, нельзя не учитывать промежуток времени, необходимый для «хронизации» заболевания печени ( $\geq 6$  мес). Для характеристики «острой» составляющей определения следует принять промежуток в несколько недель от начала действия провоцирующего фактора до появления внепеченочных проявлений, однако эти данные подлежат уточнению.

В исследовании CANONIC были четко ограничены временные рамки повышенного риска смерти пациентов – от 28 дней до 3 мес после госпитализации. AASLD/EASL сроком повышенного риска смерти пациентов предложили считать 3-месячный период, основываясь на информации, что ACLF у прооперированных пациентов с циррозом печени развивается именно в эти сроки. У таких пациентов после операции может развиваться быстрая декомпенсация

Таблица 1. Печеночная недостаточность: существующие и предлагаемые подходы к классификации

Признак	Принятые типы печеночной недостаточности		Предлагаемые типы печеночной недостаточности		
	Острая ПН	Подострая ПН	Тип А ACLF	Тип В ACLF	Тип С ACLF
Промежуток между проявлением симптомов и ПН	< 8 недель <sup>8</sup> ; < 2 недель <sup>9</sup> ; < 4 недель <sup>10</sup>	2-12 недель <sup>9</sup> ; 5-12 недель <sup>10</sup> ; 8-24 недели <sup>21</sup>	Разный, необходимо более тщательное исследование	Разный, необходимо более тщательное исследование	Разный промежуток между печеночной декомпенсацией и недостаточностью органов
Этиология	Разная, включая вирусные агенты и медикаменты	Разная, включая вирусные агенты и медикаменты	Острое течение ВГВ, ВГА или ВГЕ на фоне гепатита В; аутоиммунный гепатит	Любая причина цирроза печени	Любая причина цирроза печени
Провоцирующий фактор	Неизвестен	Неизвестен	Спонтанное развитие; развитие на фоне прекращения лечения ВГВ, вирусная инфекция (например, ВГЕ или ВГА)	Вирус, медикаменты, алкогольный гепатит, инфекции у пациентов с циррозом	Разные, включая все перечисленные для типа В
Отек мозга	Есть	Не характерен	Может развиваться	Не характерен	Не характерен
Полиорганная недостаточность	Развивается рано	Развивается поздно	Развивается рано	Развивается рано, необходима для постановки диагноза	Необходима для постановки диагноза
Гистология печени	Массивный некроз, нет признаков хронизации	Субмассивный некроз, признаки раннего фиброза	Субмассивный некроз и фиброз без признаков цирроза	Цирроз: специфическая гистологическая картина требует более тщательного изучения; часто – холестаза на фоне алкогольного цирроза	Цирроз: специфическая гистологическая картина требует более тщательного изучения; часто – холестаза на фоне алкогольного цирроза
Прогноз	Возможно спонтанное выздоровление в зависимости от этиологии, однако часто требуется трансплантация печени. Летальность без трансплантации – 45-90% в зависимости от этиологии	Спонтанное выздоровление не характерно, летальность практически неизбежна без трансплантации печени	Разный, подлежит изучению. Лечение провоцирующей причины (например, ВГВ) может привести к выздоровлению	Разный, подлежит изучению. Необходимо утвердить CLIF-критерии. Возможно купирование состояния при интенсивной терапии. Эффективность методов поддержки печеночных функций не доказана	Прогноз определяется MELD- и CLIF-критериями, летальность ниже, чем у пациентов без предшествующей декомпенсации функций печени
Эффективность трансплантации печени	+	+	+	+	+

функций печени, затем – полиорганная недостаточность, а у большинства из них перед смертью развивается генерализованная инфекция. Если же в течение 3 мес у прооперированных пациентов не наступает смерть, то по сравнению с неоперированными длительность их жизни выше. У прооперированных пациентов, согласно данным Американского общества анестезиологов, развитие полиорганной недостаточности и летальность чаще всего развиваются в течение 7 дней после операции.

Поскольку на Востоке проводится недостаточно проспективных исследований по поводу описываемой патологии, разработанное определение ACLF, которое на данный момент служит только для постановки диагноза тем пациентам, за которыми установлено наблюдение с целью более глубокого изучения ACLF, выглядит следующим образом: «ACLF – это синдром, возникающий у пациентов с хроническим заболеванием печени и диагностированным ранее циррозом печени или без него, который характеризуется острой недостаточностью функций печени (желтухой и пролонгацией международного нормализационного отношения) и недостаточностью одной или более внепеченочных систем и органов, и связан с повышенной летальностью пациентов в период от 28 дней до 3 мес проявления». Такое определение применимо для больных с компенсированным или декомпенсированным циррозом печени, недиагностированным хроническим гепатитом с реактивацией гепатита В, усугубляющим клиническую картину воздействием на печень алкоголя, вирусных агентов, медикаментов, перенесенных операций.

На рисунке представлено современное понимание патогенеза ACLF.

#### Прогностические признаки и клиническая система оценки тяжести ACLF

На данный момент существуют универсальные критерии, которые могут быть использованы для прогноза течения ACLF. К ним относятся тяжесть цирроза печени по Чайлд-Пью и модель конечной стадии заболевания печени – MELD (Model for End-stage Liver Disease). Также могут рассматриваться универсальные критерии недостаточности органов и систем, такие как Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Специфические критерии оценки тяжести ACLF пока не разработаны, однако они могут основываться на предложенных CLIF-SOFA. По данным NACSELD, важным фактором в оценке тяжести ACLF служит недостаточность внепеченочных органов. Следует уточнить, являются ли эти критерии прогностическими или же просто отображают процесс угасания жизненных функций организма. Для определения тактики ведения пациентов – оказания неотложной помощи, необходимости трансплантации печени, искусственного поддержания ее функций – частично можно использовать регулярно обновляемые критерии.

#### Мультифакторная классификация, помогающая определить клинические, прогностические и патофизиологические подгруппы ACLF

На сегодня ACLF трактуется скорее как синдром, чем отдельное заболевание. Ключевой момент определения этого состояния в том, что полиорганная недостаточность может возникнуть вне зависимости от провоцирующего фактора или этиологии хронического заболевания печени. Начальные клинические проявления могут быть разными, а прогноз – зависеть от специфики провоцирующего фактора.

Исследование CANONIC предложило критерии для дифференциации ACLF от декомпенсированного цирроза печени. В этом исследовании среди госпитализированных больных с циррозом печени у 303 из них наблюдались признаки развившегося ACLF, а у 112 оно развивалось в течение 28 или 90 дней (летальность в этих группах составила 34 и 51% соответственно). У пациентов без ACLF летальность после госпитализации составила 1,9% на 28-й день и 9,7% на 90-й день. Таким образом, основным критерием различия ACLF и декомпенсации цирроза печени стали признаки полиорганной недостаточности. Для пациентов с ACLF характерны молодой возраст, более частое инфицирование и употребление алкоголя, более высокие показатели белой крови и С-реактивного протеина, чем у лиц с декомпенсацией цирроза печени. Интересно отметить, что у пациентов без предшествующих случаев декомпенсации функций печени наблюдался более высокий риск летальности в короткой промежуток времени, чем у пациентов с повторными случаями декомпенсации, что свидетельствует в пользу необходимости разделения ACLF и декомпенсированного цирроза печени.

В зависимости от наличия цирроза печени и случаев декомпенсации печеночных функций в прошлом ACLF можно разделить на три группы. Общим признаком для всех трех групп является недостаточность внепеченочных органов и систем. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени без признаков недостаточности других органов и систем не должны быть отнесены к какой-либо группе ACLF. Если же у таких пациентов развивается полиорганная недостаточность, они, предположительно, страдают ACLF.

ACLF типа А. Нецирротическое ACLF – это вид печеночной недостаточности, который наблюдается у пациентов с хроническим заболеванием печени без цирроза, характеризуется острым течением, обычно переходящим в печеночную недостаточность с печеночной энцефалопатией, и его часто тяжело отличить от острого или подострого течения печеночной недостаточности. К этой группе относятся: пациенты с реактивацией гепатита В, гепатитом А или

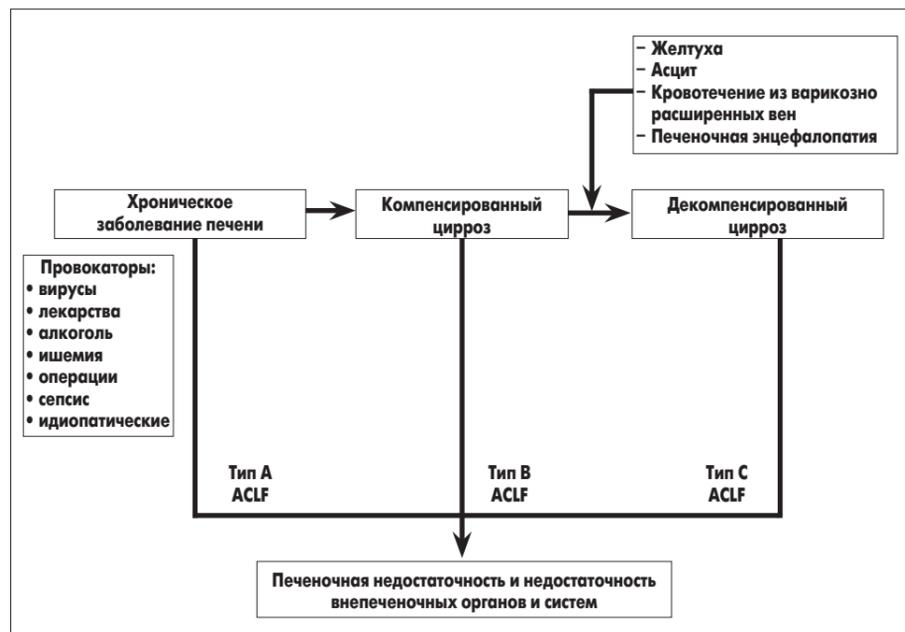


Рис. Предположительный патогенез разных типов ACLF

гепатитом Е на фоне хронического гепатита, аутоиммунным гепатитом, гепатитом Е на фоне риска развития алкогольного стеатогепатита; лица с риском развития хронического заболевания печени на фоне жировой инфильтрации печени, индуцированной медикаментами. Данные Department of Veterans Affairs в США также подтверждают, что пациенты с фоновым хроническим заболеванием печени или диабетом более склонны к развитию печеночной недостаточности при вирусных гепатитах. Это свидетельствует о том, что развитие ACLF типа А характерно для восточных регионов (вследствие повышенного инфицирования гепатитами В и Е), и от острой печеночной недостаточности оно отличается только признаками массивного фиброза печени (хронической патологии) при биопсии (табл. 1).

ACLF типа В. Цирротическое ACLF наблюдается у пациентов с компенсированным циррозом, состояние которых часто ухудшается после серьезного повреждения печени вирусными агентами, лекарствами, алкогольным гепатитом, инфекцией или операцией, хотя выявить провоцирующий фактор удается не всегда. Клинические признаки цирроза печени у таких пациентов более выражены. Внепеченочная недостаточность органов и систем развивается обычно в течение 4 недель после воздействия провоцирующего фактора. Развитие алкогольного гепатита у пациентов с циррозом является наиболее частой причиной развития ACLF в некоторых регионах.

ACLF типа С. Цирротическое ACLF с предшествующими эпизодами декомпенсации функций печени в анамнезе характерно для пациентов, у которых имеются случаи желтухи и/или признаки портальной гипертензии, такие как кровотечение при варикозном расширении вен, асцит или печеночная энцефалопатия. Согласно исследованию CANONIC риск летальности в короткие сроки у таких пациентов значительно ниже, чем у больных без предшествующих случаев декомпенсации функций печени.

#### Ведение пациентов и роль трансплантации печени

Основой для определения оптимального ведения пациентов может служить концепция PIRO (P (predisposition) – склонность, I (insult) – повреждение, R (response) – ответ организма, O (organ failure) – недостаточность органа) (табл. 2). Трансплантация печени проводится у тщательно отобранных пациентов с алкогольным гепатитом и в настоящее время приносит отличные результаты. Согласно исследованию CANONIC в США и на Востоке трансплантация печени у пациентов без алкогольного гепатита

также имеет определенный успех. Данные исследователей из США показали, что MELD является подходящей системой оценки для принятия решения в этом направлении. Последующие исследования должны быть направлены на более точное определение групп пациентов для трансплантации печени и сроков проведения данной операции, а также решение вопроса о ее приоритетности для пациентов с ACLF перед пациентами с ALF.

#### Нерешенные вопросы и перспективы

Хотя современное определение ACLF находится в стадии разработки, очевидно, что этот синдром отличается от декомпенсированного цирроза печени без недостаточности других органов и систем.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на проспективный сбор информации для уточнения уже полученных результатов. Например, для более четкого установления происхождения и прогноза ACLF типа А необходимо получить данные из Азии относительно пациентов с реактивацией гепатитов В и Е на фоне хронического заболевания печени. Нужно собрать биоматериал и исследовать образцы биопсий с тем, чтобы дать патофизиологическое описание болезни и отнести каждый случай ACLF к четко определенной группе. Предстоит также разработать критерии оценки тяжести ACLF, чтобы определить контингенты больных, нуждающихся в интенсивной терапии, этиологическом лечении, направленном на провоцирующий фактор (например, гепатит В), применении колониестимулирующего фактора гранулоцитов, искусственном поддержании функций печени или ранней ее трансплантации, а также тех пациентов, у которых лечение не увенчается успехом.

Точный прогноз при ACLF возможен только после разработки четких алгоритмов ведения пациентов, включая детализацию интенсивной терапии. Необходимо определить роль неинвазивных маркеров фиброза печени в выявлении хронических болезней печени при ACLF, а также установить биомаркеры для прогнозирования течения и понимания патофизиологии развития осложнений, особенно у пациентов без конкретных провоцирующих факторов развития ACLF. Важно изучить роль экстракорпоральных методов поддержания функций печени и стимуляции ее регенерации, лекарственных средств, угнетающих апоптоз, системного воспаления. Большинство исследователей полагают, что сформулировать четкое определение ACLF, разработать прогностические критерии и достичь лучшего понимания патогенеза полиорганной недостаточности удастся в ближайшие 5 лет.

Таблица 2. Концепция PIRO в ведении ACLF

Цель	Вмешательство
<b>Склонность</b> • тяжесть цирроза • этиология • оценка по шкале CTP • оценка по шкале MELD	<b>Раннее выявление</b> Верификация риска Превентивная стратегия
<b>Повреждение</b>	<b>Быстрое вмешательство</b> (например, тенофовир для лечения ВГВ) Альбумин при бактериальной инфекции Раннее применение трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта у пациентов с высоким риском
<b>Провоцирующие факторы</b> • печеночные: вирус, медикаменты, алкоголь и т.д. • внепеченочные: инфекция	<b>Целенаправленная противовоспалительная терапия</b>
<b>Ответ организма</b> Воспаление (в т.ч. иммунное)	<b>Плазмаферез – ?</b>
<b>Орган</b> Недостаточность органов – оценка по шкалам SOFA, APACHE, CLIF-C	<b>Интенсивная терапия, поддержка органов и систем, поддержка печеночных функций, трансплантация печени</b>

# Пробиотики: доказательная медицина говорит...

**В**о всем мире ученых привлекает тема нарушений кишечной микрофлоры, которые связывают с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и сердечно-сосудистой системы, а также с ожирением, сахарным диабетом (СД), аллергическими, аутоиммунными болезнями и др. Исследования последних десятилетий, в которых использовались современные методы диагностики, дали более глубокое понимание патогенеза многих патологических состояний и позволили изучить состав и функции микроорганизмов на генетическом уровне. На научно-практической конференции «VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя», которая проходила 24-25 сентября в г. Днепропетровске, роль кишечной микрофлоры при заболеваниях ЖКТ стала одним из наиболее обсуждаемых вопросов. Эксперты в области гастроэнтерологии рассмотрели данные доказательной медицины и проанализировали возможности коррекции нарушений микрофлоры кишечника.



О нарушениях микробиоты кишечника при коморбидной патологии и о том, как оптимизировать медикаментозную терапию, рассказал директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепропетровск), заведующий кафедрой гастроэнтерологии и терапии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор **Юрий Миронович Степанов**.

— В эпоху коморбидности метаболические нарушения, СД, изменение моторики кишечника, заболевания печени, поджелудочной железы, изменения кишечной микробиоты не рассматриваются как локальное проявление того или иного патологического процесса. В настоящее время известны тонкие механизмы, которые объединяют гастроэнтерологическую патологию с эндокринной, изменениями метаболизма и др., а также влияют на течение заболевания.

К примеру, СД может сочетаться с вторичным хроническим панкреатитом: инсулинопения приводит к снижению внешнесекреторной функции поджелудочной железы, а диабетическая ангиопатия — к формированию острой и хронической ишемии поджелудочной железы. Помимо этого, при СД наблюдаются нарушения желчеобразовательной и желчевыведительной функций печени, гипотония и гипокинезия желчного пузыря, что создает условия для развития хронического холецистита и желчно-каменной болезни. В паренхиме печени при этом наблюдаются значительные метаболические изменения: уменьшаются запасы гликогена, в гепатоциты поступает избыточное количество жирных кислот и нейтрального жира, в результате чего формируются жировая инфильтрация и, как следствие, неалкогольная жировая болезнь печени. Поражение кишечника отмечается практически у половины больных СД. У 20-44% пациентов с СД имеют место запоры вследствие нейрональной дисфункции толстой кишки, диарея наблюдается у 4-22% больных. Основными причинами диареи при СД являются нарушение моторики кишечника, ухудшение желчеотделения и ферментативной функции поджелудочной железы, а также дисбиотические расстройства. Нарушение моторной функции кишечника создает условия для формирования синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (рис. 1).

Таким образом, формирование коморбидной патологии является сложным многофакторным процессом, при котором возникает порочный круг, когда нарушение работы одного из органов пищеварения ведет к ряду изменений в другом. Большое значение в формировании

патологических изменений имеет кишечная микрофлора, восстановление которой необходимо уже на ранних этапах развития гастроэнтерологической патологии.

Сегодня с этой целью самым перспективным направлением признано применение пробиотиков, которые доказали эффективность в коррекции дисбиотических нарушений. Среди разнообразия пробиотиков у врача есть возможность выбрать препарат с высочайшим уровнем эффективности на основе клинических доказательств — Энтерол®. Энтерол® содержит лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Эффективность этого штамма доказана качественными штамм-специфичными клиническими исследованиями, метаанализами, именно он зарегистрирован в Институте Пастера в г. Париже (Франция).

В ежедневной практике мы широко используем Энтерол® для профилактики и коррекции нарушений кишечной микробиоты, так как он обладает особенными, хорошо изученными механизмами действия, которые подтверждены клиническими и экспериментальными данными. Так, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745:

- защищает и восстанавливает энтероциты (повышение синтеза полиаминов, дисахаридаз, короткоцепочечных жирных кислот);
- восстанавливает слизистую оболочку кишечника (нормализация проницаемости слизистой оболочки кишечника, сохранение плотных контактов);
- предупреждает рост, инвазию, способствует выведению широкого спектра условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают нарушения микрофлоры кишечника;
- улучшает иммунную защиту и оказывает противовоспалительный эффект (повышает уровень IgA, снижает уровень провоспалительных цитокинов, регулирует сигнальные пути провоспалительного ответа).

Таким образом, очевидно, что Энтерол® обладает универсальными механизмами воздействия на кишечную микрофлору, которые важны для пациента уже на ранних стадиях дисбиотических изменений при заболеваниях ЖКТ и коморбидной патологии.

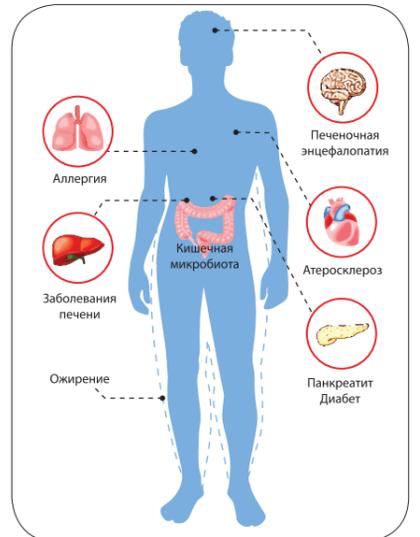


Рис. 1. Коморбидность у пациента с СД



Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев) **Андрей Эдуардович Дороев** представил данные об изменениях микробиоценоза кишечника и возможностях его коррекции с использованием пробиотиков у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

— К сожалению, во всем мире растет распространенность функциональных заболеваний кишечника, среди которых лидирующие позиции занимает СРК. Мировая медицинская общественность уделяет много внимания изучению этой проблемы. Понимание патогенеза, клиники, диагностики СРК переходит на новый этап: установлено наличие микровоспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника у больных с СРК (Akiho et al., 2010); на последней гастроэнтерологической неделе в США обновлены

Римские критерии IV, которые будут опубликованы в 2016 г.; появились актуальные данные об изменении микробиома у пациентов с этой патологией.

Факторами, предрасполагающими к развитию СРК, являются стресс, кишечные инфекции, низкая физическая активность, курение, психоневрологические расстройства, прием некоторых медикаментов, хронические заболевания мочеполовой системы. Сегодня в литературе описаны постинфекционный, стресс-индуцированный и алиментарный варианты СРК (WGO, 2009). В патогенезе СРК на первый план выходят пять основных компонентов (F.G. Meakin, F. Manrique, 2010): психосоматические нарушения; висцеральная гиперчувствительность; дисрегуляция кишечной моторики; микровоспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника; изменение количественного и качественного состава микрофлоры.

Изменения в составе микрофлоры являются важным патогенетическим звеном заболеваний кишечника. Кишечная микрофлора выполняет метаболическую, защитную и алиментарную функции, а именно: влияет на клеточный рост и дифференциацию, синтез биологически активных веществ, переваривание пищи. При этом микробиота находится в непрерывном взаимодействии с энтероцитами, обеспечивая барьерную функцию, способствуя заживлению эрозивных дефектов и цитопротекции, осуществляя транспорт питательных веществ, электролитов и воды. У пациентов с СРК отмечаются изменение количественного и качественного состава, метаболической активности кишечной микрофлоры, а также СИБР. При этом интенсивность СИБР коррелирует с выраженностью симптомов СРК. В клинической картине на первое место выходит абдоминальный болевой синдром; наблюдаются метеоризм, расстройства стула, эмоциональная лабильность. Микробный пейзаж у таких больных патологически изменен: часто преобладает *E. coli* с нормоферментными свойствами, повышается количество грибов рода *Candida* на фоне снижения общего количества лакто- и бифидобактерий. СИБР выявляется у 62% пациентов с СРК, чаще у больных с диареей. Эти данные являются основанием для того, чтобы рекомендовать пробиотики с целью коррекции дисбиоза в комплексном лечении СРК.

Следовательно, учитывая современные представления о патогенезе заболевания, наибольшую эффективность можно ожидать от препарата Энтерол®, который позитивно влияет на ряд изменений микробно-тканевого комплекса:

- улучшает выработку короткоцепочечных жирных кислот (альтернативный источник энергии для энтероцитов);

- корригирует дисбаланс между нормальной и условно-патогенной микрофлорой;
- нормализует проницаемость слизистой оболочки кишечника;
- уменьшает воспаление слизистой оболочки кишечника;
- повышает локальный иммунитет.

В недавней публикации в «Журнале клинической и экспериментальной гастроэнтерологии» (M.I. More, A. Swidsinski, 2015) авторы объяснили высокую эффективность Энтерола в профилактике и лечении нарушений микробиоценоза кишечника тем, что *Saccharomyces boulardii* создает оптимальные условия для собственной кишечной микрофлоры, защищая ее от влияния патогенов и их токсинов (рис. 2).

Важной особенностью Энтерола, в отличие от некоторых пробиотиков на основе бактерий, является то, что сахаромицеты не переносят генетическую информацию, включая устойчивость к антибактериальным средствам.

Эксперты авторитетных медицинских организаций считают, что эффективность пробиотических препаратов напрямую зависит от входящих в их состав бактериальных штаммов. Подавляющее большинство клинических исследований выполнено именно с *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (Энтерол®) и демонстрируют эффективность и безопасность у пациентов с различной патологией ЖКТ.

## Отличия Энтерола

Предупреждает рост и угнетает размножение широкого спектра патогенов, которые наиболее часто вызывают нарушения микрофлоры кишечника

### Спектр влияния Энтерола:

*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а также *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*



Рис. 2. Спектр влияния Энтерола

В условиях повседневной клинической практики диагностировать качественно-количественные изменения микробиоты кишечника достаточно сложно. Поэтому в повседневной клинической практике при выборе пробиотика врач может опираться на значимые доказанные, а не предполагаемые механизмы действия и клинические исследования конкретного пробиотического штамма. Энтерол® — обоснованный выбор с позиции доказательной медицины и клинической эффективности.



Доклад заведуючого кафедрою госпитальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Геннадія Александровича Леженко був посвящений значенню пробіотическої підтримки антихелікобактерної терапії.

– Етіопатогенетическа роль *H. pylori* в формуванні ряду захворювань шлункової системи відомо вже не перше десятиліття, однак ефективна ерадикація даного збудителя до сих пор являється значимою проблемою. Результати сотен клініческих досліджень і опит практического застосування антихелікобактерної терапії говорять о том, що ні одна схема лічення, яка включає два антибіотика, на сьогоднішній день не гарантує успішної ерадикації збудителя. С чим це зв'язано?

Причини неефективності ерадикаційної терапії різні. К ним слідуети отнести індивідуальні особливості мікроорганізму (резистентність штаму к антибактеріальним препаратом і варіабельність его вирулентності), гіперсекреторні стосуюння, непередсказуємость індивідуального імунного відпові на макроорганізм, некоррктне призначення антибактеріальних схем, низьку приверженість пацієнта к призначеному ліченню.

Одною из самых значимых проблем при назначении традиционных схем антихелікобактерної терапії являється переносимость лічення. Іменно побочні ефекти, такі як діарея, тошнота, рвота, метеоризм, можуть служити причиною прекращення курсу лічення, порушення режиму прийема медикаментів, зменшення их дозировки.

Могут ли пробиотики улучшить переносимость терапии и повысить комплаенс?

На этот вопрос ответили эксперты Европейской группы по изучению *H. pylori* в последних рекомендациях по лечению хеликобактерной инфекции – Маастрихт IV. Проанализировав данные с позиций доказательной медицины, ученые пришли к выводу, что только определенные пробиотики демонстрируют многообещающие результаты в качестве адьювантной терапии для уменьшения побочных эффектов антихелікобактерної терапії.

Какой пробиотик наиболее эффективен с позиций доказательной медицины?

В IV Маастрихтском консенсусе положительная рекомендация дана в отношении использования именно *Saccharomyces boulardii* (в Украине – Энтерол®) (рис. 3). Метаанализ 5 РКИ, который включил 1307 пациентов, в том числе детей, продемонстрировал впечатляющие результаты эффективности *Saccharomyces boulardii*. Добавление *Saccharomyces boulardii* к антихелікобактерної терапії позволило повысить частоту эрадикации *H. pylori* на 13% и уменьшить частоту побочных эффектов во время лечения на 53-54% (Szajewska, 2010).

Чем объясняется высокая эффективность Энтерола при использовании с антибактериальной терапией? Энтерол® имеет преимущества, которые важны при назначении антибактериальных препаратов:

- *Saccharomyces boulardii* генетически устойчив и не разрушается под действием антибиотиков, поэтому Энтерол® используется с 1-го дня антибактериальной терапии;
- *Saccharomyces boulardii* не переносит генетическую информацию, включая устойчивость к антибактериальным препаратам;
- *Saccharomyces boulardii* способствует росту собственных бифидо- и лактобактерий, родственных индивидуальному набору штаммов человека.

Эти свойства Энтерола позволяют повысить уровень эрадикации и уменьшить количество побочных эффектов при проведении антихелікобактерної терапії.

Таким образом, в консенсусе Маастрихт IV для эффективной адьювантной терапии рассматривается только конкретный пробиотический штамм. При этом доказанная эффективность определенного штамма пробиотика не экстраполируется на пробиотики в целом.

На сегодняшний день некоррктно считать, что все пробиотики несомненно полезны, т. к. полезными могут быть только отдельные, причем немногочисленные штаммы. Чтобы оценить эффективность и безопасность пробиотика, следует обратить внимание на обязательные требования к пробиотику.

**1. Идентификация штамма.** Благоприятное действие пробиотика является штамм-специфичным и не может быть применимо к другим штаммам. Причем использование даже другого вспомогательного вещества в лекарственном препарате может привести к тому, что некоторые эффекты не воспроизведутся, например, за счет уменьшения жизнеспособности штамма (WGO, 2011). Так, в Маастрихте IV проанализированы результаты метаанализов исследований, в которых использовались лактобациллы. Ученые не смогли сделать вывод об их эффективности из-за того, что данные разнородны, а в исследованиях перемешаны разные виды и штаммы лактобацилл.

**2. Безопасность.** Не рекомендуется использовать штаммы, которые не показали эффективность и безопасность в клинических исследованиях. К примеру, в позиционном документе Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN, 2014) указан штамм, который имеет сильную негативную рекомендацию, – *Enterococcus faecium* SF68. Оказалось, что пробиотики с этим штаммом нельзя использовать из-за проблем безопасности, он может переносить ванкомицинрезистентные гены.

**3. Доказательства клинической эффективности.** Исследования пробиотиков должны быть штамм-специфичными, с четко обозначенной дозировкой и длительностью лечения.

Поликомпонентные пробиотические препараты должны иметь доказательства эффективности именно этой смеси, а не отдельно каждого штамма, так как взаимодействие нескольких штаммов может изменить эффективность штаммов, исследованных по отдельности. К примеру, по данным ESPGHAN (2014), монокомпонентный препарат *Saccharomyces boulardii* имеет наивысшую позитивную рекомендацию – 1А – при использовании 250-750 мг/сут в течение 5-7 дней в лечении острого гастроэнтерита. В то же время смесь *Saccharomyces boulardii* с *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. longum* рассматривается экспертами ESPGHAN как пробиотический препарат с недостаточными данными для рекомендаций.

**4. Регистрация пробиотика как лекарственного препарата.** Эксперты ESPGHAN пришли к выводу, что качество пробиотиков, которые зарегистрированы как лекарства, выше, чем пробиотических пищевых добавок.

Знание общемировых подходов к выбору пробиотика, объективных данных доказательной медицины дает возможность практикующему врачу беспристрастно оценить множество пробиотических препаратов и сделать правильный выбор. Энтерол® содержит штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, имеет уровень клинических доказательств А, подтвержденную специфичность штамма, доказанную эффективность по данным клинических исследований и метаанализов (L. McFarland, 2010).

Подготовила Мария Маковецкая

## Guidelines



По данным рекомендаций Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHS)

### Маастрихт IV

#### Лечение инфекции *H. pylori*

Применение *Saccharomyces boulardii* в качестве адьювантной к антихелікобактерної терапії показало многообещающие результаты в снижении побочных эффектов и возможности повышения уровня эрадикации

Выход сделан по данным публикации Peter Malfertheiner et al. The European Helicobacter Study Group (EHS) Management of Helicobacter pylori infection: the Maastriht IV Florence Consensus Report Gut 2012;61:844-854. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.

Рис. 3. Рекомендации Маастрихт IV в отношении применения *Saccharomyces boulardii*

# Ентерол® - пробіотик, що лікує\*

**Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників**

ЕНТЕРОЛ® 250 капсули/порошок. МЗС України №UA/6295/02/01 від 08.06.2012 №429. ЕНТЕРОЛ® 250 порошок для орального застосування РП, МЗС України №UA/6295/01/01 від 08.06.2012 №429. Діюча речовина: 1 капсула/1 пакетик містить Сахароміцети буларді (іофізовані клітини) 250 мг; Лікарська форма: Капсули/ Порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група: Антибіотичні мікробні препарати. Код АТС: КОТТ КОД-БІОКОДЕКС. Фривідна адреса: 7 авеню Гальєрі, 94250, Жантілі – Франція/7, авеню Гайєрі, 94250 Сентілі – Франція. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаль, 60000 Бовер, Франція/1 Avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; діарея мандрівника; профілактика та лікування колітів та діарей, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; синдром подразненого кишечника; псевдомембранозний коліт та заворшення, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довготривалим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчувствлівість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні ефекти. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчувствлівості, метеоризм, дискомфорт в епігастрії. Спосіб застосування і дози: Ентерол 250 капсули: дорослим та дітям старше 6 років - по 1-2 капсули 1-2 рази на день. Макс добова доза - 4 капсули. Гостра діарея: 3-5 діб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діарей та псевдомембранозного коліту: Ентерол 250 по 2 капсули 2 рази на добу з першого дня застосування антибіотиків. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі на день, протягом усієї подорожі. Препарат слід застосовувати кожній ранок натще. Макс термін застосування - 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Спосіб застосування і дози: Ентерол 250 пакетиків: новонароджені - не більше 1 пакетика на день під наглядом лікаря; діти до 6 років - 1 пакетик 1-2 рази на день; дорослі та діти старше 6 років - по 1-2 пакетика 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 діб; лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб; профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діарей та псевдомембранозного коліту - Ентерол 250 по 2 пакетика 2 рази на добу з першого дня застосування антибіотиків; діарея мандрівника: - за 5 днів до прибуття по 1 пакетик на день протягом усієї подорожі. Препарат слід застосовувати кожній ранок натще. Макс термін застосування - 30 днів. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів, особливі застереження наведені в інструкції для медичного застосування препарату Ентерол® 250.

\* Інструкція до медичного застосування препарату Ентерол®

1. IMS - Data продаж *S. boulardii* CNCM I-745 у грошах, дані за 2014 р.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА» вул. Богдана Хмельницького, 52А, Київ, Україна, 01030. Тел./факс: +38044 2377784

**BIOCODEX**  
переконана та щира турбота про здоров'я

# Цитопротекція і канцеропrevenція в гастроентерології: слово везущим експертам

По матеріалам VIII Української гастроентерологічної тижня

**В сучасній гастроентерології активно розвивається нове напрямлення – канцеропrevenція. Її суть заключається в активному ранньому виявленні і адекватному ліченні так називаних предраківних захворювань шлунково-кишкового тракту (ЖКТ), характеризуваних високим ризиком злоякісної трансформації. При цьому особе уваження учених і практикуючих гастроентерологів приковане до проблеми предупреждения развития такой распространенной в общей популяции онкологической патологии, как рак желудка (РЖ). На сегодняшний день уже хорошо известно, что риск развития РЖ значительно повышается у пациентов с хроническим гастритом (ХГ), сопровождающимся атрофическими и метапластическими изменениями слизистой оболочки желудка, а одним из основных канцерогенных факторов выступает длительное персистенция инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Исходя из этого очевидно, что в данной клинической ситуации ключевыми компонентами практической реализации концепции канцеропrevenции являются успешная эрадикация *H. pylori* и гастроцитопротекция, которая подразумевает защиту эпителия слизистой оболочки желудка от воздействия различных повреждающих факторов, запускающих и поддерживающих процессы хронического воспаления и клеточной дисплазии. Продолжая на страницах данного номера освещение наиболее интересных докладов, прозвучавших в рамках VIII Украинской гастроентерологической тижня (24–25 сентября 2015 года, г. Днепрпетровск), предлагаем вниманию читателей обзор выступлений везущих отечественных экспертов в области гастроентерології, которые были посвящены современной стратегии гастроцитопротекции и профилактики развития РЖ у пациентов с ХГ.**

Об основных принципах гастроцитопротекции в лечении ХГ участникам форума рассказал директор ГУ «Институт гастроентерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.



– В лечении многочисленных заболеваний гастродуоденальной зоны активно используются такие терапевтические механизмы, как антибактериальное действие (а именно эрадикация *H. pylori*) и гастроцитопротекция, которой в настоящее время придается очень большое значение с учетом рассмотрения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) как закономерного следствия нарушения баланса между хорошо известными факторами агрессии и факторами защиты. Эрадикация *H. pylori* по праву занимает ключевую позицию в качестве меры первичной профилактики рака желудка, и сегодня ни один грамотный врач не может проводить лечение КЗЗ без достоверных данных о наличии или отсутствии у пациента хеликобактерной инфекции. Диагностика инфекции, вызванной *H. pylori*, является обязательным этапом обследования пациента с ХГ, независимо от стадии заболевания и степени гистологических изменений (в том числе при наличии атрофии и кишечной метаплазии).

С практической точки зрения особого внимания заслуживает рассмотрение типичных ошибок, которые зачастую допускаются при диагностическом обследовании и дальнейшем лечении пациентов с ХГ. Так, одна из наиболее распространенных диагностических ошибок заключается в определении специфических антител к *H. pylori* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), то есть использование серологических методов диагностики. Следует четко понимать, что ценность серологического метода для первичной диагностики весьма сомнительна (возможны ложноположительные результаты), а для контроля эрадикации его использование бесполезно и совершенно неинформативно, поскольку выработавшиеся в организме человека антитела к *H. pylori* могут сохраняться в течение в среднем двух лет и даже дольше. Поэтому при ведении пациентов с КЗЗ, и в частности с ХГ, необходимо использовать адекватные методы первичной диагностики хеликобактерной инфекции (уреазный дыхательный тест), а также помнить о необходимости отмены приема антисекреторных препаратов, антибиотиков и препаратов висмута за 30 дней до проведения диагностического теста.

Ключевым принципом ведения пациентов с инфекцией, вызванной *H. pylori*, является назначение оптимальных схем антихеликобактерной терапии, эффективность которых составляет не менее 85%, а их использование подкреплено солидной доказательной базой. Согласно современным подходам, эффективность эрадикационной терапии классифицируется как отличная ( $\geq 95\%$ ), хорошая ( $\geq 90\%$ ), приемлемая (85–89%) и неприемлемая ( $< 85\%$ ). К сожалению, сегодня приходится констатировать факт снижения эффективности схем тройной терапии, которое, в первую очередь, обусловлено ростом резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Поэтому все больший интерес специалистов во всем мире вызывает расширение сферы применения схем квадротерапии, поскольку, в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса IV (2012), она характеризуется наиболее высокой эффективностью, что было подтверждено и в ряде клинических исследований, проведенных уже после принятия данного руководящего документа. Так, в ходе крупного проспективного клинического исследования с участием 424 пациентов с хеликобактерной инфекцией, у которых оказалась

неэффективна предшествующая эрадикационная терапия, была продемонстрирована отличная ( $\geq 95\%$ ) и хорошая ( $\geq 90\%$ ) эффективность квадротерапии на основе висмута и лансопризола при резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам (X. Liang et al., 2013).

На этапе лечения пациентов с ХГ и язвенной болезнью (ЯБ) в практической здравоохранении все еще допускается такая ошибка, как проведение монотерапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). То есть пациентам назначают препараты, ингибирующие кислотопродукцию, не зная об их хеликобактерном статусе и не выполняя соответствующих диагностических тестов с целью решения вопроса о возможной необходимости эрадикации. При этом нужно отдавать себе отчет в том, что такой подход опасен для пациента, инфицированного *H. pylori*, поскольку на фоне антисекреторной терапии у него происходит транслокация *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка с его последующим поражением и развитием атрофического гастрита. Без проведения успешной эрадикации *H. pylori* антисекреторные препараты ускоряют прогрессирование хеликобактерного гастрита. Маастрихтский консенсус IV указывает, что длительный прием ИПП у пациентов, инфицированных *H. pylori*, ассоциирован с развитием гастрита с преимущественным поражением тела желудка, что ускоряет потерю специализированных желез и ведет к атрофическому гастриту. В то же время эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно получающих ИПП, способствует устранению воспаления и предотвращает прогрессирование гастрита до атрофической формы. Поэтому во всех случаях, когда планируется длительное применение антисекреторной терапии (например, при эрозивном эзофагите), врач должен провести диагностику хеликобактерной инфекции и при ее выявлении назначить адекватную схему эрадикации с последующим обязательным контролем ее эффективности. Не получив точные данные о том, произошла ли эрадикация *H. pylori*, врач не может принимать какие-либо решения о тактике дальнейшего ведения пациента. Контроль эффективности антихеликобактерной терапии следует проводить не ранее чем через 1–1,5 мес после завершения приема препаратов с использованием адекватных диагностических методов, в частности уреазного дыхательного теста. К сожалению, зачастую эти сроки не соблюдаются, а используемые методы являются неинформативными. Данные, полученные в ходе реализации российской многоцентровой проспективной программы по наблюдению за пациентами с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, получающими антихеликобактерную терапию в условиях повседневной клинической практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *H. pylori* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт,  $n=3052$ ). Часть специалистов (16,8%) ошибочно проводят контроль эффективности методом определения антител к *H. pylori* в крови (Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, 2014).

В реальной клинической практике по-прежнему встречается ошибочное использование неэффективных и неполноценных схем эрадикации *H. pylori*, что приводит к росту распространенности вторичной резистентности и обуславливает неэффективность эрадикационной терапии в будущем. Всегда следует стремиться к успешной эрадикации с первой попытки, поскольку после неудачной эрадикации *H. pylori* у каждого третьего пациента формируется вторичная резистентность как к кларитромицину, так и к метронидазолу. Одним из наиболее эффективных и доступных способов оптимизации антихеликобактерной

терапии является добавление к стандартной схеме тройной терапии четвертого компонента – висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®). Включение оригинального препарата Де-Нол® в схемы тройной антихеликобактерной терапии обеспечивает повышение эффективности эрадикации, позволяет преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, а также компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *H. pylori*. Препарат Де-Нол® обладает выраженными антибактериальными свойствами, которые реализуются благодаря следующим механизмам:

- препятствие адгезии *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка;
- прямое бактерицидное действие за счет нарушения целостности клеточной оболочки *H. pylori*;
- воздействие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- ингибирование подвижности бактерий;
- блокада синтеза АТФ в бактериальной клетке;
- отсутствие всех форм резистентности *H. pylori*;
- растворимость в желудочной слизи, многократно (в 20–100 раз) превышающая таковую у других препаратов висмута;
- антибактериальная активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, кампилобактера и иерсиний).

Крайне важно, что посредством различных фармакологических и молекулярных механизмов Де-Нол® обеспечивает гастроцитопротекцию на трех уровнях: преэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном.

Таким образом, сегодня Де-Нол® по праву рассматривается как универсальный цитопротекторный, противовоспалительный и антибактериальный препарат, опыт успешного клинического применения которого в мире насчитывает уже более 30 лет. При этом в качестве цитопротектора Де-Нол® может быть использован практически при всех этиопатогенетических вариантах воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки ЖКТ независимо от уровня кислотопродукции и хеликобактерного статуса пациента.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроентерология», заведующая кафедрой гастроентерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко посвятила свое выступление аспектам профилактики предраківних состояний желудка.



– В клинической практике врачам-гастроентерологам часто приходится сталкиваться с проблемой злокачественных новообразований ЖКТ, в первую очередь с раком желудка (РЖ), который характеризуется высокой заболеваемостью и отсутствием ранних специфических симптомов, что обуславливает несвоевременную диагностику данной онкологической патологии. К сожалению, для РЖ характерны низкая эффективность лечения, низкая 5-летняя выживаемость и высокая смертность. Популяционный скрининг проводится лишь в странах с самым высоким уровнем заболеваемости РЖ, таких как Япония и Южная Корея. При таком уровне заболеваемости, как в странах ЕС и США, повсеместный скрининг признан экономически неоправданным. Следует отметить, что в Украине распространенность РЖ и смертность от него являются достаточно высокими. Так, по данным 2013 г., в структуре смертности от злокачественных новообразований РЖ занимал второе место у лиц обоих полов (после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин).

Доказанными факторами риска развития РЖ являются инфекция *H. pylori*, высокое содержание соли в рационе, пернициозная анемия, аденоматозные полипы, хронический атрофический гастрит, воздействие облучения и перенесенная резекция желудка. Особого внимания заслуживает рассмотрение тех особенностей питания, которые могут способствовать развитию онкологической патологии ЖКТ. К ним относятся употребление рафинированной и жареной пищи, отсутствие

в продуктах питания грубых пищевых волокон, голодание. Диетологические рекомендации по первичной профилактике онкологической патологии ЖКТ подразумевают исключение жарки как способа приготовления пищи, регулярное употребление в пищу капусты (содержит особые компоненты, обладающие антиканцерогенной активностью – гликозинаты), кресс-салата, бобовых (содержат ферментируемые углеводы, нерастворимый крахмал и изофлавоноиды), а также продуктов с высоким содержанием пищевых волокон и каротиноидов, имеющих доказанную антимуtagenную и антиканцерогенную активность. В идеале следует употреблять 500 г фруктов и овощей в сутки – равными порциями 5 раз в день. По данным ВОЗ, 50% онкологических заболеваний можно избежать, изменив образ жизни, и одним из ключевых его изменений, безусловно, является коррекция рациона.

В настоящее время ведущим этиологическим фактором желудочного канцерогенеза считается *H. pylori* – ВОЗ относит его к канцерогенам 1 группы. Распространенность хеликобактерной инфекции высока во всем мире; согласно данным последних исследований в Украине этот показатель составляет около 80% (С.М. Ткач, 2015). Основную роль в канцерогенезе играют штаммы *H. pylori*, продуцирующие такие факторы патогенности, как цитотоксин CagA и вакуолизирующий токсин VacA. В странах Западной Европы CagA экспрессируют 60-70% выделенных штаммов *H. pylori*, в Азии – 100% штаммов. Высокоиммуногенный белок CagA, пептидогликан и другие продукты «островка патогенности» *H. pylori* повреждают клетки эпителия и межклеточные контакты, стимулируют пролиферацию и воспаление посредством активации выработки интерлейкина-8. Пациенты, инфицированные CagA+ штаммами *H. pylori*, имеют больший риск развития язвенной болезни и РЖ, чем носители других штаммов (J.G. Kusters, 2006; M.R. Amieva, E.M. El-Omar, 2008). Вакуолизирующий цитотоксин VacA также представляет собой высокоиммуногенный белок, продуцируемый 50% штаммами *H. pylori*. VacA изменяет проницаемость мембраны, нарушает эндосомальную и лизосомальную активность, повреждает цитоскелет клетки. VacA индуцирует процессы воспаления и апоптоза париетальных клеток, что может приводить к развитию атрофии. Он модулирует функцию В- и Т-лимфоцитов, ингибируя процесс презентации антигена и их пролиферацию. Следует отметить, что гетерогенность гена, кодирующего VacA, обуславливает экспрессию разных типов этого белка различными штаммами *H. pylori*. Выделяют s1- и s2-типы сигнального участка гена, и m1- и m2-типы среднего участка гена. При этом вакуолизирующая активность наиболее выражена у s1/m1-штаммов, умеренно проявляется у штаммов s1/m2 и отсутствует у штаммов с генотипом s2/m2. Наиболее выраженные патогенные свойства имеют штаммы CagA+ VacA s1/m1. Чтобы выявить штаммы *H. pylori*, обладающие канцерогенным потенциалом, в сыворотке крови определяют IgG к CagA методом ИФА. Тесты на антитела к VacA, к сожалению, пока недоступны для коммерческого использования. С исследовательскими целями CagA и VacA выделяют с помощью ПЦР в биоптатах слизистой оболочки желудка.

*H. pylori* – это «бактерия-хамелеон», которая в неблагоприятных условиях образует жизнеспособные, но не культивируемые кокковые формы. Клиническое значение кокковых форм состоит в том, что они способствуют сохранению микроорганизма в его экологической нише и передаче его другому хозяину. Кокковые формы *H. pylori* нечувствительны к антибиотикам, действующим на вегетативные формы бактерий (кларитромицин, амоксициллин) (N. Figura, 2012; V. de Francesco, 2012). Также *H. pylori* способен к образованию биопленок. У одного и того же человека одновременно может присутствовать несколько штаммов *H. pylori* (L. Cellini, 2014).

Установлено, что даже при наличии атрофии и кишечной метаплазии желудочного эпителия можно добиться регресса этих гистологических изменений с помощью успешной эрадикации *H. pylori*. Так, в недавно проведенном метаанализе 16 клинических исследований (Y.G. Kong, 2014) было продемонстрировано, что эрадикация *H. pylori* приводит к статистически значимому регрессу атрофии слизистой оболочки как в теле, так и в антральном отделе желудка. Что же касается регресса кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori*, то он отмечается только в антральном отделе, но, к сожалению, не в теле желудка.

Европейские рекомендации по эндоскопической диагностике раннего рака и предраковых состояний (MAPS) указывают, что эффективность диагностики предраковых изменений и раннего РЖ повышается при использовании узкоспектральной эндоскопии (NBI), при необходимости – в сочетании с увеличительной эндоскопией. Для адекватной морфологической оценки необходимо брать по меньшей мере 4 биоптата из проксимальной и дистальной части желудка. Пациенты с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией нуждаются в эрадикации *H. pylori* и регулярном наблюдении. Пациенты с дисплазией низкой степени подлежат повторному осмотру не позднее чем через 12 мес после ее выявления, а с дисплазией высокой степени и карциномой в пределах слизистой оболочки – эндоскопической резекции слизистой оболочки/диссекции подслизистого слоя.

С точки зрения канцеропревенции эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна при ее проведении на ранних стадиях заболевания. При неатрофическом гастрите она обеспечивает регресс патологических гистологических изменений слизистой оболочки практически в 100% случаев, при атрофическом гастрите – в 50% случаев, при метаплазии – в 40%, при дисплазии – в 8%, при РЖ – в 1% случаев (P. Malfertheiner et al., 2012).

Проведение эрадикации *H. pylori* с целью канцеропревенции показано в следующих клинических ситуациях:

- при ХГ, обусловленном инфекцией *H. pylori* (в том числе при атрофическом гастрите);
- при длительном приеме ИПП (например, при эрозивной форме ГЭРБ), когда эрадикационная терапия проводится с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

В любой клинической ситуации, если врач не уверен в необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, то дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

В настоящее время рассматриваются различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10-14 дней), применением в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом. В настоящее время рассматриваются различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10-14 дней), применением в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом. В настоящее время рассматриваются различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10-14 дней), применением в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом. В настоящее время рассматриваются различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10-14 дней), применением в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

Поскольку у пациентов с хеликобактерной инфекцией залогом успешной канцеропревенции является эффективная эрадикация *H. pylori*, именно она должна стать приоритетной задачей гастроэнтеролога при ведении пациентов с ХГ и предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка. С этой целью должны использоваться современные схемы антихеликобактерной терапии, обладающие доказанной высокой эффективностью. Реальной и безопасной возможностью существенного повышения эффективности эрадикации *H. pylori*, доступной всем практикующим врачам уже сегодня, является включение в данные схемы висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®), который оказывает выраженный антихеликобактерный эффект и обеспечивает эрадикацию в том числе кокковых форм *H. pylori*, на которые не удается воздействовать с помощью антибиотиков.

О химико-фармакологических свойствах и клиническом применении современных препаратов висмута рассказала директор ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеенко.



– Как химический элемент висмут относится к тяжелым металлам и в отличие от близкого ему по свойствам свинца характеризуется невысокой токсичностью. Первые упоминания о применении висмута в медицине датированы XV-XVI веками, когда его начали использовать в лечении кожных заболеваний и в качестве косметического средства («испанские белила»). В XVII веке висмут уже активно

использовали в качестве антисептического, вяжущего и адсорбирующего средства при лечении гастроинтестинальных инфекций и воспалительных процессов, в XX веке – в лечении сифилиса и язвенной болезни, а XXI век ознаменовался широким применением соединений висмута в качестве цитопротекторов и высокоэффективных средств комплексного лечения хеликобактерной инфекции.

На сегодня убедительно доказано, что висмут обладает выраженной антихеликобактерной активностью и эффективно подавляет рост *H. pylori*. Висмут блокирует жизненно важные ферменты *H. pylori* (уреазу, АТФ-азу, фосфолипазу), снижает подвижность бактерий и их способность к адгезии. В настоящее время висмутосодержащие препараты являются неотъемлемыми компонентами схем квадротерапии, которые используются в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину или при неэффективности тройной терапии. В отличие от производных пенициллина и макролидов, активность которых в отношении *H. pylori* зависит от pH среды, на активность солей висмута этот фактор практически не влияет. Важным преимуществом висмутосодержащих препаратов является отсутствие у *H. pylori* как первичной, так и вторичной резистентности к ним, что при необходимости дает возможность их повторного применения у одного и того же пациента. Помимо собственно антихеликобактерной активности, препараты висмута оказывают выраженный цитопротекторный и регенерирующий эффект на слизистую оболочку желудка, что позволяет рассматривать их как универсальные гастроцитопротекторные средства. Учитывая доказанную более высокую эффективность схем квадротерапии на основе препаратов висмута в эрадикации *H. pylori*, последний Маастрихтский консенсус предусматривает возможность их использования уже в качестве терапии первой линии с увеличением продолжительности курса до 10-14 дней.

Среди применяемых в лечении хеликобактерной инфекции солей висмута наибольшее распространение получил висмута субцитрат коллоидный (Де-Нол®), поскольку он обладает уникальными химико-фармакологическими свойствами, а его эффективность и безопасность наиболее изучены с позиции доказательной медицины. Висмута субцитрат коллоидный представляет собой сложную соль висмута и лимонной кислоты, которая в отличие от других солей висмута имеет высокую растворимость в воде и образует в водном растворе коллоид с мельчайшими частицами висмута. Благодаря коллоидной форме висмута субцитрат способен проникать в желудочную слизь и вглубь желудочных ямок, оказывая прямое воздействие на бактерии, находящиеся вне зоны досягаемости для других препаратов. Наше собственное исследование, проведенное методом видеоэндоскопии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка на 7-й день терапии препаратом на основе висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®), наглядно продемонстрировало его выраженные гастроцитопротекторные свойства. Коллоидное соединение висмута субцитрата образует защитную пленку, прилегающую к краям и дну язвы (но не к окружающей неповрежденной ткани). При этом диапазон pH, в пределах которого висмута субцитрат коллоидный образует такую защитную пленку, достаточно широк (от 1,5 до 7), что позволяет использовать препарат в качестве гастроцитопротектора как в комбинации с антисекреторными средствами, так и без них.

В настоящее время установлено, что висмута субцитрат коллоидный способен связываться с эпидермальным фактором роста, защищая его от разрушения пепсином. Данное свойство позволяет эпидермальному фактору роста накапливаться в области язвенных дефектов, создавая там высокие локальные концентрации и ускоряя качественную реэпителизацию дефектов. Кроме того, висмута субцитрат коллоидный снижает выработку и активность пепсина, усиливает синтез простагландинов и секрецию бикарбонатов.

Таким образом, благодаря многогранным фармакологическим свойствам и доказанным клиническим эффектам, висмута субцитрат коллоидный сегодня по праву является препаратом выбора при лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, действие которого не зависит от уровня кислотопродукции. Последнее обстоятельство особенно важно при лечении пациентов пожилого возраста, зачастую имеющих атрофические изменения слизистой оболочки желудка, сопровождающиеся выраженным снижением кислотопродукции. Висмута субцитрат коллоидный способствует качественному заживлению дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, тем самым препятствуя последующим рецидивам. Уникальные свойства висмута субцитрата коллоидного обеспечивают максимальную эффективность схем эрадикационной терапии, а отсутствие первичной и вторичной резистентности *H. pylori* к препарату и его доказанный высокий профиль безопасности открывают перед нами практически неограниченную перспективу его дальнейшего применения в гастроэнтерологии.

Подготовила Елена Терещенко





Препараты компании КРКА пользуются доверием врачей более чем в 70 странах мира<sup>(1)</sup>

## ЦЕНА СНИЖЕНА\*



# НОЛЬПАЗА®



**Нольпаза®** – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке<sup>(2)</sup>.

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

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

**Регистрационные свидетельства:** Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 17.04.2008 до 17.04.2013, 40 мг № UA/7955/01/02 от 17.04.2008 до 17.04.2013; Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 19.10.2012 до 19.10.2017

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

2. Инструкция по применению препарата.

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

За подробной информацией обращайтесь:

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

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



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

# Нольпаза — путеводная звезда в созвездии ингибиторов протонной помпы (по материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели)

24-25 сентября 2015 г. в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция с международным участием «VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя». В ходе пленарных заседаний, сателлитных симпозиумов, панельных дискуссий ведущие отечественные ученые рассказали о новых достижениях в гастроэнтерологии, рассмотрели нюансы диагностики и лечения разнообразных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди множества интересных докладов, раскрывающих особенности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении кислотозависимых заболеваний, целый ряд сообщений был посвящен высококачественному генерическому пантопразолу — Нольпазе (производство КРКА, Словения). Описывая сферы потенциального применения Нольпазы, профильные эксперты уделили большое внимание эффективности ее назначения у гастроэнтерологических больных, а также подчеркнули биоэквивалентность оригинальному пантопразолу и хорошее соотношение цены и качества.



Пристальное внимание слушателей вызвал доклад «Приверженность к терапии у гастроэнтерологических больных», представленный доцентом кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидатом медицинских наук Ириной Анатольевной Коруля.

— Необходимым условием эффективности лекарственного средства (ЛС) является его правильное применение пациентом. К сожалению, многочисленные мониторинги и исследования показывают, что проблема приверженности пациентов к терапии огромна, а последствия низкой приверженности к лечению — чрезвычайно негативны.

В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приверженность к терапии (комплаенс) — это степень соответствия поведения пациентов в отношении применения ЛС, выполнения рекомендаций по питанию или изменению образа жизни, исполнению назначений и следованию указаниям врача. Приверженность к терапии — это многофакторное понятие, подразумевающее модификацию образа жизни, соблюдение баланса между работой и отдыхом, отказ от вредных привычек, коррекцию массы тела и неукоснительное применение ЛС, рекомендованных врачом.

Пациенты далеко не всегда придерживаются той схемы лечения, которую рекомендует им лечащий врач. По данным опроса (n=28 000), проведенного аналитической компанией Comcon Synovate, менее 40% больных точно выполняют предписания врача по приему ЛС, 24% респондентов не покупают препараты из-за их дороговизны, а 19% опрошенных отклоняются от рекомендаций по собственному решению, иногда на основе рекомендаций фармацевта. На основании полученных данных был сделан следующий вывод: «Почти 60% пациентов не соблюдают режим приема ЛС».

В другом исследовании, проведенном под руководством Вугелю, оценивалась степень комплаенса с помощью микроципа, вмонтированного в крышку флакона с лекарством и фиксирующего каждое открытие упаковки. Исследователи установили, что только 38% пациентов четко соблюдали режим приема ЛС, тогда как врачи оценивали приверженность к терапии у этих пациентов на уровне 95%.

Существует большое количество факторов, влияющих на степень приверженности к терапии (ВОЗ, 2003), среди них выделяют:

- социально-экономические (финансовое положение, низкий уровень культуры, безграмотность, пожилой возраст, удаленность от медицинского учреждения);
- опосредованные деятельностью системы здравоохранения (отношения «врач—пациент», длительность врачебной консультации, дистрибуция ЛС);
- связанные с болезнью (степень тяжести симптомов, нагрузка, связанная с физическими страданиями, коморбидность, наличие эффективной терапии);
- обусловленные терапией (сложность режима приема ЛС, длительность лечения, нежелательная реакция на ЛС, неэффективность назначенной терапии);
- связанные с личностными особенностями пациента (страх перед нежелательными побочными эффектами,

преждевременное прекращение лечения, необоснованные ожидания, забывчивость, знания о заболевании).

Соблюдение комплаенса играет большую роль в эффективности лечения. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, после завершения рекомендованного курса лечения у 38% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) сохраняются остаточные явления в виде «классических симптомов» — изжоги и регургитации. Это может быть связано с отсутствием приверженности к лечению — несоблюдением времени и кратности приема препаратов. Данный фактор является критическим в обеспечении максимальной эффективности медикаментозного лечения ГЭРБ. Многие пациенты прекращают прием ИПП в самые ранние сроки после начала терапии, некоторые больные не следуют рекомендациям, определяющим время приема препарата и связь с приемом пищи. Нарушение режима приема ИПП у пациентов с ГЭРБ существенно влияет на эффективность терапии, вероятность появления остаточных симптомов и качество жизни пациентов.

Несмотря на способность фармацевта влиять на лечение больных (замена назначенного ЛС на другой в связи с проведением аптечной акции, наличием препарата с истекающим сроком годности или более доступного по цене), с уверенностью можно утверждать, что лечит больного и несет за него ответственность врач. Но как быть уверенным в том, что пациент приобретет именно тот препарат, который назначил доктор? Существует риск, что больной не купит ЛС из-за дороговизны, попросив заменить его на более дешевый препарат; пациент купит одну упаковку и после ее использования прекратит рекомендованный курс лечения. Поэтому необходимо назначать доступное для пациента ЛС, которое он сможет приобрести на протяжении всего курса терапии с небольшой кратностью приема — оптимально 1 раз в сутки.

Ярким примером эффективного и доступного ЛС, содержащего пантопразол, является препарат Нольпаза. Не каждый генерический препарат может похвастаться собственными международными клиническими исследованиями, подтверждающими его эффективность при приеме 1 раз в сутки. У препарата Нольпаза они есть. Одно из таких исследований — трайл PAN-STAR, в котором изучалась эффективность и безопасность пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с ГЭРБ (n=252). Трайл проводился в 3-х странах (Польша, Словения и РФ). Назначение Нольпазы в дозе 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 4-8 недель способствовало значительному снижению выраженности основных симптомов ГЭРБ, улучшению самочувствия и качества жизни пациентов. После 8 недель лечения Нольпазой изжога не беспокоила 89% пациентов. Также была отмечена стойкая ремиссия после лечения. Таким образом, даже однократный прием Нольпазы на протяжении суток эффективно купирует проявления ГЭРБ и способствует повышению приверженности пациентов к лечению.



Доклад на тему «Диагностика и лечение ГЭРБ: современный подход к решению проблемы», подготовленный заведующей кафедрой внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета, доктором медицинских наук, профессором Ириной Гордеевой Палли, чрезвычайно заинтересовал слушателей.

— ГЭРБ стала очень известной патологией во всем мире, она занимает лидирующие позиции по распространенности и заболеваемости, ее течение сопровождается развитием серьезных осложнений. Это кислотозависимое заболевание в значительной мере снижает индекс общего самочувствия пациентов: больные с нелеченной ГЭРБ ощущают себя практически так же, как пациенты с психическими заболеваниями. Больные нередко игнорируют изжогу, предпочитая лечиться самостоятельно с использованием безрецептурных антацидов, и только 23-29,3% пациентов, ощущающих изжогу, обращаются за медицинской помощью.

В соответствии с действующим определением ГЭРБ — это состояние, когда заброс кислого содержимого желудка в пищевод приводит к появлению патологических симптомов, вызывающих беспокойство пациента, и провоцирующее развитие осложнений. В настоящее время диагноз

ГЭРБ может быть установлен только на основании наличия характерных симптомов, при условии, что эти симптомы одинаково понимаются пациентом и врачом.

Несмотря на то что изжога и регургитация — это характерные симптомы типичного рефлюксного синдрома, важно понимать, что выраженность изжоги не коррелирует с тяжестью эндоскопических изменений. Например, пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) может беспокоить очень сильная изжога, однако эрозивные повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода у таких больных отсутствуют. Следует подчеркнуть, что НЭРБ доминирует в структуре ГЭРБ — на ее долю приходится >60% всех случаев заболевания.

Проблема своевременной диагностики ГЭРБ кроется в разнообразии клинической картины (частая комбинация классических симптомов ГЭРБ с симптомами функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника), зависимости интенсивности симптоматики от личностных особенностей пациента и степени доверия к врачу, недооценивании изжоги как вероятного симптома эрозивного заболевания, сложности установления диагноза ГЭРБ. В настоящее время миллионы пациентов не имеют подтвержденного диагноза ГЭРБ и, соответственно, не получают адекватного лечения, принимая антациды или H<sub>2</sub>-блокаторы.

Для объективизации оценки симптомов ГЭРБ созданы различные опросники. Идеальная система оценки клинических симптомов ГЭРБ должна иметь высокую чувствительность к симптомам кислотозависимого заболевания пищевода, оценивать частоту и выраженность типичных и атипичных проявлений, охватывать все возможные блоки клинических симптомов, быть удобной и доступной для использования при хроническом течении заболевания в динамике лечения. Одной из таких анкет является международный стандартизированный опросник GERD-Q, который состоит всего из 6 вопросов, все его графы самостоятельно заполняются пациентами, GERD-Q удобен и прост для врачебной интерпретации.

Результаты метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n=1734), проведенных в пяти европейских странах (Австрии, Италии, Испании, Норвегии, Швеции), доказали, что для установления диагноза ГЭРБ в амбулаторных условиях может использоваться опросник GERD-Q, поскольку его чувствительность и специфичность достаточно высоки и составляют 65 и 71% соответственно.

Нами было проведено исследование, в ходе которого изучалась распространенность ГЭРБ у пациентов с заболеваниями ЖКТ. В соответствии с дизайном исследования пациенты с разнообразной патологией органов пищеварения (гастродуоденальная патология, хронический панкреатит, гастро biliарные заболевания) были опрошены при помощи опросника GERD-Q. Полученные результаты свидетельствуют, что подавляющее большинство респондентов имело еще одну сопутствующую патологию — ГЭРБ.

Поэтому мы предлагаем проводить анкетирование при помощи опросника GERD-Q у всех пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью и предъявляющих жалобы на изжогу. В случае, если изжога и регургитация беспокоят пациента 1-2 раза в неделю, а по опроснику GERD-Q получено ≥8 баллов, врач общей практики может назначить монотерапию ИПП (пантопразол 40 мг) на протяжении 4-8 недель. При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует рекомендовать консультацию гастроэнтеролога. При первичном обращении пациента целесообразно назначить пантопразол в дозе 40 мг, поскольку врач общей практики не имеет результатов эндоскопического исследования пищевода (эрозивный эзофагит, НЭРБ, пищевод Барретта), а чем лучше контроль симптомов, тем выше приверженность больного к лечению.

Среди всех генерических пантопразолов особо следует выделить препарат Нольпаза. Именно этот препарат имеет убедительные доказательства своей терапевтической эквивалентности (20 мг натошак, 40 мг натошак, 40 мг после очень жирной пищи) по сравнению с оригинальным пантопразолом. Эффективность и безопасность Нольпазы в лечении ГЭРБ изучалась в международном многоцентровом

Продолжение на стр. 32

# Нольпаза — путеводная звезда в созвездии ингибиторов протонной помпы (по материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели)

Продолжение. Начало на стр. 31

проспективном открытом исследовании IV фазы PAN-STAR (n=252). В нем приняли участие 34 медицинских центра в Словении, Польше и Российской Федерации. При этом больные эрозивной формой ГЭРБ лучше отвечали на терапию, чем пациенты с НЭРБ: критериев излечения достигли 89% больных. Кроме того, прием Нольпазы способствовал значительному улучшению качества жизни больных ГЭРБ.

По результатам проведенного нами исследования, сравнивавшего результативность одомесячного приема омепразола и пантопризола в лечении ГЭРБ, Нольпаза более эффективно купировала клинические проявления ГЭРБ, чем омепразол (p<0,05).

ГЭРБ — это часто встречающееся заболевание с разнообразными проявлениями и грозными осложнениями, уровень диагностики которого не отвечает истинной распространенности. Необходим комплексный подход к проблеме повышения информированности пациентов и увеличения частоты обращения к врачам. В основе диагностики ГЭРБ лежит оценка наличия и выраженности симптомов, стандартизированным инструментом для их объективной количественной оценки является опросник GERD-Q. При назначении ИПП до получения результатов эндоскопического исследования должна назначаться полная доза кислотосупрессивных препаратов (пантопризол 40 мг 1 раз в сутки). По данным опросника GERD-Q Нольпаза является наиболее эффективным ИПП в отношении купирования симптомов у больных ГЭРБ с сопутствующей патологией органов пищеварения по сравнению с омепразолом. Через месяц лечения Нольпазой больные отмечают симптоматику ГЭРБ в 2,3 раза реже чем при лечении омепразолом. А симптоматика ночной изжоги устраняется в 3,4 раза эффективнее в сравнении с приемом омепразола.



Рассматривая вопросы лечения больных хроническим панкреатитом (ХП) с сочетанным хроническим гепатитом токсической этиологии, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергин раскрыла нюансы назначения ИПП при этой патологии.

— Назначение ИПП при ХП необходимо для лечения сопутствующих кислотозависимых заболеваний (пептической язвы, ГЭРБ), снижения риска развития НПВП-гастропатии (при длительном приеме анальгетиков); прием ИПП показан при недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии (положения Испанского, Монреальского консенсусов по диагностике и лечению ХП, а также Австралийские рекомендации по лечению панкреатической недостаточности предусматривают назначение ИПП в двойных дозах при отсутствии контроля стеатореи), для предупреждения инактивации и усиления действия безоболочечных ферментных препаратов.

В своей практической деятельности мы отдаем предпочтение Нольпазе, поскольку в отличие от других ИПП метаболизм пантопризола происходит без участия CYP2C19 и CYP3A4, путем конъюгации, что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других ЛС. Нольпаза биоэквивалентна оригинальному пантопризолу. Еще одним преимуществом Нольпазы является селективность действия, которая определяет минимум побочных эффектов препарата, что крайне важно, учитывая профиль пациентов.

Нольпаза прекрасно себя проявила в схемах эрадикационной терапии. Доказано, что 4-недельное лечение пантопризолом ассоциировано с заживлением гастродуоденальных язв и успешной эрадикацией *H. pylori* в 88-91% случаев, а 8-недельная терапия пантопризолом приводит к элиминации *H. pylori* в 98-100% случаев по сравнению с другими ИПП. Нольпаза обладает выраженным кислотосупрессивным эффектом. В практической деятельности очень удобно наличие двух форм выпуска: инъекционной и таблетированной.

Нами было проведено открытое РКИ с параллельными группами, целью которого было оценить эффективность и безопасность препаратов Ливерия IC и Нольпаза в лечении ХП в сочетании с хроническим гепатитом токсической этиологии (заместительная ферментная терапия осуществлялась при помощи Креона). Пациентам основной группы (n=30) рекомендовали прием Ливерии IC (1 таблетка 2 раза в сутки в течение 6 мес), Нольпазы (40 мг 2 раза

в сутки в течение 2 недель, затем по 20 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель, затем по 20 мг 1 раз в сутки на протяжении 1 мес) и Креона (40 тыс. ЕД FIP на основной прием пищи и 10 тыс. ЕД FIP на промежуточный прием пищи). Группа сравнения (n=30) получала легалон 140 мг по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 6 мес в составе комплексной терапии. Комбинированная терапия позволила эффективно купировать явления ХП токсической этиологии в сочетании с хроническим гепатитом: уменьшились явления интоксикации, улучшалось функциональное состояние печени (синтетическая и антитоксическая функции) и внешнесекреторная функция поджелудочной железы, нутритивный статус, результаты сонографии печени и поджелудочной железы, в том числе показатели ультразвуковой гистологии. На основании полученных данных мы сделали вывод, что заместительная терапия Креоном, кислотосупрессивное лечение Нольпазой в сочетании с Ливерией IC может успешно использоваться в лечении больных ХП и хроническим гепатитом токсической этиологии.



Начальник кафедры военной терапии УВМА, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы Галина Васильевна Оседло представила доклад на тему «Роль стрессового фактора при кислотозависимых заболеваниях: достаточно ли кислотосупрессивного влияния?», который был основан на наблюдении за пациентами-участниками АТО с кислотозависимыми заболеваниями.

— Основываясь на результатах наших собственных исследований, можно утверждать, что кислотозависимые заболевания у участников АТО представляют собой один из основных блоков в структуре заболеваний органов пищеварения. Клиническое течение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у участников АТО имеет целый ряд особенностей: более длительный период рубцевания язв, осложненное (кровотечение, перфорация), субклиническое («немые» язвы) и торпидное (медленная регрессия симптоматики на фоне стандартной терапии) течение заболевания, частая ассоциация с психоформными расстройствами, возникновение на фоне трофологической недостаточности и вторичного эритроцитоза вследствие стресса, гипоксии, снижения массы тела.

В результате стресса при тяжелой сочетанной травме, дыхательной недостаточности, обширных ожогах, сепсисе и других критических состояниях могут возникать острые эрозии и язвы в верхнем отделе ЖКТ, которые диагностируются у 75% больных отделений интенсивной терапии и политравмы.

Через несколько часов после стресса в теле и дне желудка проявляются множественные плоские точечные субэпителиальные кровоточащие дефекты слизистой оболочки диаметром 1-2 мм с незначительной перифокальной воспалительной реакцией, которые на 4-5-й день распространяются на все отделы желудка, дистальный отдел пищевода и двенадцатиперстной кишки. Эрозии могут сливаться, образуя значительные дефекты СО диаметром 1-3 см и более без четких границ.

Ведущим фактором в развитии острых изъязвлений СО желудка является агрессивное действие соляной кислоты и пепсина. Гиперацидное состояние обнаруживается в течение 1-3 суток, после чего при благоприятном течении послеоперационного периода pH повышается и достигает дооперационного уровня. Снижение кровотока СО приводит к уменьшению вымывания избытка ионов водорода, локальному ацидозу, увеличению количества свободных радикалов, снижению буферной емкости, снижению секреции слизи и бикарбонатов, а также нарушению реституции эпителиальных клеток. Соли желчных кислот, поступающие в желудок при дуоденогастральном рефлюксе, нарушают секрецию бикарбоната, понижают вязкость и эластичность слизистого геля, снижают градиент pH и могут вызвать нарушения целостности клеток поверхностного эпителия в антральном отделе желудка.

Острые стрессовые повреждения СО часто осложняются развитием желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Основными факторами риска возникновения острого ЖКК являются острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, травма головного мозга, ожоговая болезнь, частичная гепатэктомия, пептическая язва или ЖКК, перенесенное в предыдущем году, политравма, печеночная недостаточность, травма спинного мозга, трансплантация печени или почек, а также сепсис, пребывание в ОРИТ >1 недели, прием высоких доз кортикостероидов.

Среди основных принципов профилактики стрессовых ЖКК большое внимание уделяется поддержанию желудочного pH >4 и нормализации кровоснабжения и оксигенации СО. В настоящее время профилактика и лечение стрессовых повреждений ЖКТ осуществляется при помощи кислотосупрессивной терапии. Во многочисленных исследованиях доказано преимущество H<sub>2</sub>-блокаторов над антацидами и сукральфатом; наиболее эффективным признано болюсное и пролонгированное внутривенное (в/в) введение препаратов. Однако применение H<sub>2</sub>-блокаторов может сопровождаться появлением серьезных побочных реакций (дезориентации, делирия, галлюцинозов), нарушением ритма, коагулопатией и развитием феномена «усталости рецепторов».

В настоящее время для проведения кислотосупрессивной терапии, как правило, используются ИПП. По данным метаанализа 14 РКИ (n=1720), сравнивались эффективность и безопасность ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторов (2013), ИПП превосходят H<sub>2</sub>-блокаторы в снижении риска возникновения клинически значимого ЖКК (ОР 0,35; ДИ 0,19-0,68; p=0,002), заметного ЖКК (ОР 0,35; 95% ДИ 0,21-0,59; p<0,001).

При выявлении инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных со стрессовыми язвами или эрозиями гастродуоденальной зоны показано проведение антихеликобактерной терапии, так как в метаанализе (2004) было убедительно доказано, что успешная эрадикация *H. pylori* снижает риск рецидива кровотечения в течение года по сравнению с монотерапией ИПП.

Энтеральное питание оказывает благотворное влияние на состояние реанимационных больных: оно обеспечивает защиту от возникновения послеоперационного сепсиса, поддерживает стабильность СО, предотвращает ишемию кишечника и улучшает кровообращение органов ЖКТ.

Имеются данные, доказывающие, что применение непрерывной инфузии циметидина (300 мг в/в болюсно, затем 50 мг/час) на фоне энтерального питания менее эффективно в поддержании pH на уровне 4,0, чем в/в введение пантопризола. Циметидин увеличивал pH до ≥4 в течение 76% времени у пациентов, не получавших пищу, и лишь в течение 49% времени — у пациентов, получавших энтеральное питание. Для пантопризола эти показатели составили 89 и 69% соответственно. Независимо от дозы инфузии пантопризол был более эффективен, чем циметидин, в профилактике возникновения ЖКК в течение всего периода проведения энтерального питания.

Врачи Европы и Украины, выбирая достойный генерик пантопризола, отдают предпочтение наиболее селективному и безопасному препарату — Нольпазе. Широкая линейка медикаментозных форм (инъекционная, таблетированная с различными дозами: 20 и 40 мг) обеспечивает ступенчатость кислотосупрессивной терапии. Нольпаза имеет убедительные доказательства своей биоэквивалентности, подтвержденные результатами трех исследований, в которых анализировалась эффективность различных доз препарата: 20 мг натощак, 40 мг натощак и 40 мг после приема очень жирной пищи.

Этиология стресс-повреждений желудка мультифакторна, но основными условиями являются воздействие соляной кислоты и ишемия стенки органа. Поэтому профилактика и лечение требуют обеспечения адекватной перфузии и защиты СО путем повышения внутрижелудочного pH ≥4. Основное заболевание и факторы риска провоцируют развитие стрессовых поражений желудка; ЖКК отягощают течение основного заболевания и повышают летальность.

У пациентов с высоким риском развития ЖКК главной задачей является предотвращение развития стрессиндуцированных поражений СО. В основу этого могут быть положены несколько подходов: устранение нестабильности гемодинамики, обеспечение адекватного мезентериального кровообращения и профилактика ишемии, максимальное фармакологическое подавление секреции соляной кислоты, что позволит предотвратить формирование стрессовых язв и развитие кровотечения.

ИПП подавляют секрецию соляной кислоты гораздо эффективнее H<sub>2</sub>-блокаторов, не вызывая толерантности и действуя в течение более длительного периода. Использование пантопризола (Нольпаза) может иметь определенные преимущества у этих пациентов в связи с минимальным риском межлекарственных взаимодействий.

Энтеральное питание улучшает кровообращение в ЖКТ, однако результаты исследований, оценивающих его влияние на возникновение стрессовых язв и ЖКК, противоречивы, поэтому данная мера не может использоваться в качестве единственного метода профилактики.

Подготовила Лада Матвеева



С. Хасби, Детский госпиталь им. Г.С. Андерсена при Оденской университетской клинике, Дания;  
Дж. Мюррей, отделение гастроэнтерологии и гепатологии клиники Мейо, г. Рочестер, США

# Гиперчувствительность к глютену без целиакии: дискуссионные вопросы

В последние годы произошло три существенных изменения в понимании глютенотоксичности и целиакии. Во-первых, благодаря появлению новых стратегий диагностики понятие целиакии расширилось и теперь включает неклассические проявления заболевания, которые все чаще определяются у детей и взрослых [1]. Во-вторых, изменился подход к диагностике целиакии, и в новых руководствах указывается возможность в определенных случаях устанавливать диагноз у детей и подростков без биопсии двенадцатиперстной кишки [2, 3]. В других руководствах, сфокусированных на ведении заболевания у взрослых, дуоденальная биопсия остается неотъемлемой составляющей диагностического процесса [4]. В-третьих, возникла концепция непереносимости глютена без целиакии (НГБЦ). В Европе, США и Австралии значительная часть в целом здорового населения стала придерживаться безглютеновой диеты как части образа жизни [5], что указывает (но не доказывает) реальность НГБЦ как нозологии. В настоящей статье рассматриваются признаки, отличающие НГБЦ от целиакии, а также доказательная база наличия НГБЦ, включая исследования как с подтверждающими, так и с противоречащими результатами (табл.).

## Определения

Целиакия определяется как хроническая иммуноопосредованная энтеропатия тонкого кишечника, вызываемая воздействием поступающего с пищей глютена у генетически предрасположенных лиц [6]. Старое определение включало термины «типичная», «атипичная» и «латентная» целиакия (сегодня их использование не рекомендуется). Целиакия характеризуется позитивностью по антителам класса иммуноглобулинов А (IgA) к тканевой трансглутаминазе 2 (TG2) в сыворотке, которые в настоящее время являются наиболее эффективным скрининговым тестом на целиакию. Наличие HLA-DQ2 (DQA1\*0501, \*0505) или HLA-DQ8 (DQB1\*0201, \*0202) может подтверждать диагноз целиакии, однако у большинства пациентов из стран Запада эти типы HLA присутствуют у 25 и 30% здоровых лиц соответственно. И наоборот, отсутствие этих типов HLA является очень сильным негативным предиктором в отношении целиакии, что делает эти тесты особенно полезными у пациентов, уже находящихся на безглютеновой диете. Тем не менее основу диагноза продолжают составлять результаты гистологического исследования биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки, а именно наличие гипертрофии крипт и атрофии кишечных ворсинок [7]. Среди гистологических изменений наиболее индикативной в отношении целиакии является атрофия кишечных ворсинок, в то время как гипертрофия крипт как единственного признака и интраэпителиальный лимфоцитоз обладает значительно меньшей предиктивной ценностью. Так, интраэпителиальный лимфоцитоз чаще встречается при других, не связанных с глютеносостояниях и у клинически здоровых лиц [8]. Отдельным состоянием является аллергия на пшеницу, характеризующаяся IgE-опосредованным ответом; также описана реактивность на пшеницу, не связанная с IgE [9].

## Характеристика непереносимости глютена без энтеропатии

Диагноз НГБЦ следует рассматривать только при отрицательных результатах тестов на целиакию, отсутствии TG2-IgA на фоне обычной диеты, а также отсутствии зависимости HLA DQ2 или DQ8, которые могут быть несколько повышены у пациентов с НГБЦ. Кроме того, при НГБЦ отсутствуют характерные для целиакии гистологические изменения дуоденальной слизистой. От аллергии на пшеницу НГБЦ отличает отсутствие специфических IgE-антител. Симптомы НГБЦ больше всего напоминают проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) с диареей и абдоминальной болью [9] (рис.). Некоторые авторы считают НГБЦ причиной психических нарушений, включая аутизм и шизофрению [10-12]. У взрослых пациентов для подтверждения диагноза НГБЦ или аллергии на пшеницу, не связанной с глютеносостоянием, использовалась двойная слепая плацебо-контролируемая провокационная проба (ДСПКПП) с глютеносодержащим продуктом [13]. Популяцию пациентов набирали ретроспективно из амбулаторной группы больных СРК, авторы провели ДСПКПП 276 пациентам.

Гиперчувствительность к глютену документировали не по объективным данным, а на основании субъективных жалоб по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В результате был сделан вывод о наличии четкой взаимосвязи появления симптомов и употребления пшеницы [14]. Однако при последующем наблюдении было продемонстрировано, что активный компонент гиперчувствительности не является глютеносодержащей фракцией, а представляет собой так называемые FODMAP (ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы) [15]. Эти данные могут указывать на недостаточную чистоту ингредиентов, применяющихся в провокационных пробах, а также подчеркивают ограничения субъективных жалоб как основания для установления диагноза вместо объективных индикаторов, которые, к сожалению, для НГБЦ отсутствуют.

## Дети

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что у значительной части детей с подозрением на целиакию, но не имеющих серологических и гистологических признаков этого заболевания, может присутствовать НГБЦ. ВАШ в педиатрической популяции использовать трудно, особенно у детей младшего возраста. По данному вопросу было опубликовано довольно масштабное исследование [16]; тем не менее, насколько нам известно, ДСПКПП у детей с гастроэнтерологическими жалобами не изучалась. Исследования с участием детей с аутизмом показали, что симптомы заболевания могут уменьшаться на фоне безглютеновой диеты [12].



Рис. Возможные взаимосвязи между различными нозологическими категориями с реактивностью на глютен

Таблица. Клинические категории, которые могут включать глютен-опосредованную токсичность

Категория	Предполагаемая распространенность	Биомаркер	Окончательный диагноз
Целиакия	1%	TG2-IgA	Биопсия
НГБЦ	?	Нет	ДСПКПП
Аллергия на пшеницу	0,1%	IgE-антитела	IgE+ДСПКПП

Примечание: НГБЦ – непереносимость глютена без целиакии; ДСПКПП – двойная слепая плацебо-контролируемая провокационная проба с глютеносодержащим продуктом.

## Патофизиология

Несмотря на огромный интерес к глютену и глютен-опосредованным заболеваниям, биологические механизмы патогенеза НГБЦ остаются малоизученными. Существуют данные, указывающие на повышенную клеточность слизистой тонкой кишки, повышенную иммунную реактивность слизистой у пациентов с НГБЦ. В норвежском исследовании биопсийный материал, полученный от пациентов с НГБЦ, сравнивали с таковым больных СРК [17]. Продукция цитокинов –  $\gamma$ -интерферона (IFN $\gamma$ ) и белка резистентности к миксовирусам А (MxA) – была достоверно повышенной у пациентов с СРК, в то время как у больных с НГБЦ наблюдались менее выраженные изменения (повышение клеточности CD3-положительных Т-клеток и мРНК IFN $\gamma$ ) после пробы с глютеносодержащим продуктом. В пшенице обнаружены ингибиторы трипсина и амилазы (АТ), являющиеся сильными стимуляторами врожденных иммунных реакций, прежде всего стимуляцией Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) моноцитов, макрофагов и дендритических клеток, что сопровождается высвобождением в кровотоке ряда цитокинов (интерлейкина-8 – IL-8, фактора некроза опухоли – TNF) как у здоровых лиц, так и у пациентов с целиакией [18]. В совокупности эти данные указывают на активацию общих патогенетических механизмов целиакии и НГБЦ, а также других воспалительных состояний. Тем не менее других доказательств роли АТ в развитии НГБЦ пока не получено.

## Перспективы

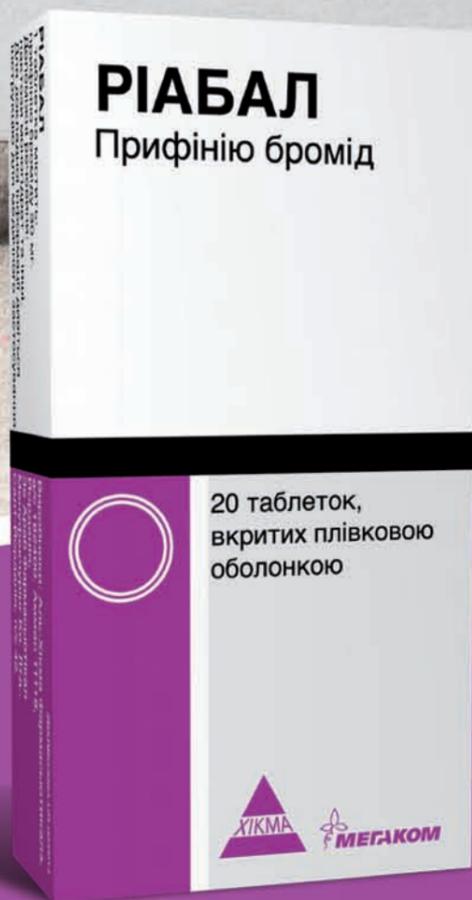
Поскольку надежные биомаркеры НГБЦ отсутствуют, диагноз приходится устанавливать на основании клинических признаков и симптомов (например, оцениваемых с помощью ВАШ), но предпочтительно использовать объективные методы, а именно ДСПКПП (кроме младенцев и детей младшего возраста). ДСПКПП является хорошо изученной процедурой, широко применяющейся в диагностике пищевой аллергии [19]. Недостаток данного подхода состоит в том, что симптомы пищевой аллергии обычно проявляются в течении нескольких минут, часов или дней после специфической провокации, тогда как симптомы НГБЦ могут развиваться спустя более продолжительный период времени (точно не установлен). Кроме того, доза глютена при ДСПКПП должна быть эквивалентной дозам, употребляемым с обычной пищей. В теории, ДСПКПП следует повторить по крайней мере дважды для минимизации риска случайной позитивности. Также следует учитывать, что у пациентов, подозревающих у себя пищевую аллергию, воспроизводимая реакция на причинный продукт наблюдается только в 1 случае из 3 [20], а у больных с предполагаемой НГБЦ этот показатель может быть еще ниже. Таким образом, существует необходимость в разработке новых, более удобных подходов к проведению ДСПКПП, при этом следует продолжать поиск точных биомаркеров.

## Литература

- Garampazzi A. et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007, 45:611-4.
- Husby S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012, 54:136-60.
- Hill P.G., Holmes G.K.T. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. Aliment Pharmacol Ther 2008, 27:572-7.
- DiGiacomo D.V. et al. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. Scand J Gastroenterol 2013, 48:921-5.
- Rubio-Tapia A. et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013, 108:656-76; quiz 677.
- Ludvigsson J.F. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013, 62:43-52.
- Oberhuber G. et al. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. J Gastroenterol Hepatol 1999, 11:1185-94.
- Pellegrino S. et al. Redefining the intraepithelial lymphocytes threshold to diagnose gluten sensitivity in patients with architecturally normal duodenal histology. Aliment Pharmacol Ther 2011, 33:697-706.
- Sanders D.S., Aziz I. Non-celiac wheat sensitivity: separating the wheat from the chaff. Am J Gastroenterol 2012, 107:1908-12.
- Potkin S.G. et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1981, 138:1208-11.
- Magistris L. de, Picardi A. et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. Biomed Res Int 2013, 2013:729349.
- Whiteley P. et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. Nutr Neurosci 2010, 13:87-100.
- Carroccio A. et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. Am J Gastroenterol 2012, 107:1898-906; quiz 1907.
- Biesiekierski J.R. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2011, 106:508-14; quiz 515.
- Biesiekierski J.R. et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013, 145:320-8.e1-3.
- Francavilla R. et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J Pediatr 2014, 164:463-7.e1.
- Brottveit M. et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Am J Gastroenterol 2013, 108:842-50.
- Junker Y. et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. J Exp Med 2012, 209:2395-408.
- Bock S.A. et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. J Allergy Clin Immunol Pract 1988, 82:986-97.
- Goldman A.S., Anderson D.W., Sellers W.A., Saperstein S., Kniker W.T., Halpern S.R. Milk allergy I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. Pediatrics 1963, 32:425-43.

Перевел с англ. Алексей Терещенко





# РІАБАЛ

## Правильний погляд на біль

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, 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

# Хронический панкреатит с абдоминальным болевым синдромом: как помочь пациенту?

**За последние 40 лет отмечен двукратный рост заболеваемости хроническим панкреатитом. Среди других болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в структуре заболеваемости хронический панкреатит составляет более 10% (Ю.М. Степанов и соавт., 2009). Помимо роста абсолютного числа больных увеличилось количество пациентов женского пола (на 30%), возросла частота алкогольного панкреатита с 40 до 70%. Средний возраст больных с установленным впервые диагнозом хронического панкреатита снизился с 50 до 39 лет (И.В. Маев, 2015). Эти сведения указывают на актуальность данной проблемы в современной гастроэнтерологической и общетерапевтической практике.**

В норме поджелудочная железа (ПЖ) вырабатывает около 2,5 л бесцветного, прозрачного изотонического секрета, который имеет щелочную реакцию и содержит пищеварительные ферменты. Состав панкреатического сока в базальную и панкреатическую фазу значительно различается. Натощак (в базальную фазу) панкреатический сок содержит много белка и низкую концентрацию бикарбонат-ионов (80 мгЭкв/л). После приема пищи секреция воды и бикарбонат-ионов возрастает до 120 мгЭкв/л, что создает условия для нейтрализации поступающего желудочного содержимого и его оптимального переваривания.

Основной функцией бикарбонатов является растворение и транспортировка панкреатических ферментов (протеазы, липазы, амилазы) в щелочной среде в двенадцатиперстную кишку (ДПК), так как ферменты ПЖ активны в строго определенном диапазоне pH 4-7. На синтез бикарбонатов и воды наиболее мощное стимулирующее влияние оказывает секретин. Продукция секретина S-клетками слизистой оболочки ДПК стимулируется соляной кислотой и напрямую зависит от ее концентрации. Чем выше кислотность желудочного содержимого, тем больше бикарбоната потребуются для ее нейтрализации в ДПК. Это значит, что активная желудочная секреция ведет к повышению синтеза секретина, пропорционально увеличивается синтез бикарбонатов и общий объем панкреатического секрета.

Синтез панкреатических ферментов, осуществляемый периферическими клетками ацинарного аппарата ПЖ, регулируется нейрогенным (через стимуляцию ацетилхолином M<sub>3</sub>-холинорецепторов ацинарных клеток) и гуморальным путем (через регуляторные гастроинтестинальные пептиды – холецистокинин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид и т.д.). При этом содержание ферментов в панкреатическом соке в десятки раз превышает суточную потребность. Так, для расщепления жиров суточного рациона достаточно всего 100 мл панкреатического сока, в то время как ПЖ здорового человека вырабатывает в сутки около 1,5 л. Этот факт объясняет значительный функциональный резерв ПЖ (О.В. Швец, 2015).

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее заболевание ПЖ, которое характеризуется необратимыми воспалительно-деструктивными изменениями паренхимы органа и обструкцией его протоков, что приводит к стойкой потере функции железы. Одним из наиболее частых и упорных симптомов ХП является абдоминальная боль, которая встречается в 85,3% случаев. Абдоминальная боль порой может носить малоспецифичный характер, это связано со сложностью и многофакторностью патогенеза боли у таких больных.

Основным механизмом развития боли при ХП является нарушение оттока панкреатического сока и увеличение объема секреции ПЖ на фоне спазма сфинктера Одди. Эти изменения вызывают отек ПЖ, а повышение внутрипротокового и тканевого давления служит причиной болевой импульсации. Ишемия органа, возникающая в результате отека паренхимы, увеличение ацинусов и сдавление ими капилляров также влияет на формирование болевого синдрома. Данный механизм реализуется при условии сохранения активной панкреатической секреции – у таких больных боль непосредственно связана с приемом пищи и возникает через 20-30 мин после еды. Другой механизм боли связан с воспалением и деструкцией паренхимы ПЖ. Этот механизм реализуется в ответ на действие агрессивного повреждающего фактора (прием алкоголя, грубая пищевая погрешность и т.д.). Интенсивность боли при этом может быть сопоставима с острым панкреатитом. Третий механизм боли связывают с развитием перинервного воспаления и фиброза при увеличении числа сенсорных окончаний в зоне поражения и фактически с развитием нейропатии. Эти процессы формируются при фиброзирующих формах панкреатита со снижением панкреатической секреции. Абдоминальная боль при этом носит постоянный характер, не имеет четкой связи с приемом пищи и с трудом поддается

лечению. На молекулярном уровне при этом отмечается усиленная выработка провоспалительных цитокинов, которые оказывают непосредственное воздействие на микроциркуляцию, кровоснабжение ПЖ, функциональную активность нервных сплетений. Существуют данные о том, что концентрация провоспалительных цитокинов (фракталики) коррелирует с выраженностью боли и воспаления нервных ганглиев в ПЖ (M.W. Buhler, 2007).

В настоящее время в различных литературных источниках встречаются указания и на другие, альтернативные механизмы формирования болевого синдрома при ХП. Вероятно, определенную роль в этом процессе играет окислительный стресс (если не в возникновении, то в прогрессировании и хронизации боли, усилении деструкции ткани). Дополнительные внепанкреатические механизмы боли могут быть обусловлены патологией желчевыводящих путей, спазмом сфинктера Одди, папиллитом, дуоденальной гипертензией, компрессией соседних органов большими псевдокистами ПЖ (Е.А. Белоусова и соавт., 2007).

Учитывая физиологические особенности регуляции панкреатической секреции и возможные механизмы болевого синдрома при ХП, существуют такие точки приложения для купирования боли:

- прямое подавление секреции ПЖ обеспечивает функциональный покой железы, снижает общий объем секреции и внутрипротоковое давление, что уменьшает боль;
- опосредованное подавление секреции через гуморальные механизмы регуляции, воздействие на продукцию соляной кислоты, секретин и холецистокинин;
- опосредованное подавление секреции через нейронные механизмы регуляции, путем блокады M<sub>3</sub>-холинорецепторов ацинарных клеток ПЖ.

На практике ни один из лекарственных препаратов не оказывает действия, достаточного для обеспечения полного функционального покоя ПЖ, в связи с чем необходимо подходить к лечению боли при ХП комплексно, по возможности воздействуя на все звенья патогенеза боли (Е.А. Белоусова и соавт., 2007). И если первые два механизма на практике успешно корректируют медикаментозными методами, то о блокаде M<sub>3</sub>-холинорецепторов в качестве мишени антисекреторной терапии врачи часто забывают.

Плотность расположения M-холинорецепторов в ЖКТ неоднородна – наибольшее их количество расположено в верхних отделах (желудке, желчевыводящих путях и верхних отделах кишечника). Поэтому наибольшая активность M-холиноблокаторов реализуется при гиперкинетических состояниях верхних отделов кишечника, сфинктера Одди, пилороспазме. При этом M-холиноблокаторам свойственно снижение секреции соляной кислоты, а также влияние на функцию других экскреторных желез, что также имеет большое значение в патогенезе заболеваний гепатопанкреатобилиарной области. Неселективные M-холинолитики имеют большое количество побочных эффектов: увеличивают частоту сердечных сокращений, вызывают мидриаз, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления. Эти препараты также имеют целый ряд противопоказаний (тахикардии, глаукома, аденома предстательной железы), что значительно ограничивает их применение в клинической практике. Поэтому предпочтение следует отдавать селективным блокаторам M-холинорецепторов, которые не имеют вышеописанных недостатков.

Среди современных представителей M-холиноблокаторов заслуживает внимания прифиния бромид (Риабал, «Мегаком») – селективный блокатор M-холинорецепторов группы четвертичных аммониевых соединений, оказывающий преимущественно периферическое действие. Выборочно блокируя M-холинорецепторы, препарат делает их нечувствительными к ацетилхолину. Следствием этого является снижение тонуса гладких мышц пищевода, кишечника, желчного пузыря, желчных протоков, мочевыводящих путей

и матки (И.Б. Щербак, 2012). Блокада периферических M-холинорецепторов ЖКТ ведет к подавлению секреции соляной кислоты и пепсина, снижению пептической активности желудочного сока, снижению тонуса гладких мышц ЖКТ, способствуя опорожнению желудка, а также снижает внешнесекреторную активность ПЖ, нормализует перистальтику желудка, корригирует повышенную моторную активность ЖКТ (В.Н. Клименко и соавт., 2006).

Клиническая эффективность препарата Риабал неоднократно была подтверждена *in vitro* и *in vivo* как в зарубежных работах, так и в отечественных исследованиях. В.Н. Клименко, И.И. Исачиков и В.В. Клименко (2006) изучали эффективность Риабала в комплексной терапии больных с острыми заболеваниями гепатопанкреатобилиарной области. Под наблюдением находились 82 пациента, из них с острым панкреатитом – 49. Для изучения эффективности различных групп спазмолитиков все больные были разделены на три клинические группы. В группу 1 вошли 24 пациента (из них с острым панкреатитом – 14), в комплексном лечении которых применялись миотропные спазмолитики (дротаверин по 40-80 мг 3 раза в сутки); группу 2 составили 26 больных (из них с острым панкреатитом – 15), у которых со спазмолитической целью использовались селективные блокаторы кальциевых каналов (нифедипин по 10-30 мг 3 раза в сутки); в группе 3 было 32 пациента (из них с острым панкреатитом – 20), в лечении которых использовался селективный M-холиноблокатор Риабал (30 мг 3 раза в сутки). Для субъективной оценки боли использовалась визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ). В результате лечения выраженный болеутоляющий эффект уже в первые сутки лечения был отмечен у 13 (54,2%) больных 1 клинической группы, у 15 (57,7%) – 2 группы и 24 (75%) – 3. На 2 сутки этот показатель составил соответственно 17 (70,8%), 20 (76,9%) и 27 (84,4%) группы; на 3 сутки – 19 (79,2%), 22 (84,6%) и 30 (93,8%). Таким образом, выраженность болевого синдрома после начала лечения в 1 клинической группе составила 6,2 балла по ВАШ; во 2 группе – 5,3 балла, в 3 группе – 3,3 балла.

Ю.М. Степанов, Л.М. Шендрик, И.А. Васильева (2009) провели комплексное обследование и клиническое наблюдение 60 больных хроническим рецидивирующим панкреатитом с болевым абдоминальным синдромом (36 мужчин, 24 женщины). Возраст больных составил от 32 до 66 лет, в среднем 49±1,2 года. Давность заболевания – от 5 до 20 лет. Всем пациентам назначали базисную терапию (диета, ферментные препараты, прокинетики, ингибиторы протонной помпы, антибиотики). С целью купирования болевого синдрома в 1 группе пациентов был дополнительно назначен Риабал 30 мг в три приема (90 мг/сут), во 2 группе – дротаверин 40 мг в три приема (120 мг/сут). Интенсивность боли оценивали по балльной шкале (1 балл – минимальная, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная). Интенсивность боли до лечения составляла в среднем 3,0±0,2 балла, у 13 больных боль носила умеренный характер, у 47 больных – выраженный. На фоне проведенного лечения препаратом Риабал болевой синдром регрессировал уже к 5 дню, интенсивность боли сменилась с выраженной на минимальную и исчезла на 6 день лечения. В группе дротаверина боль умеренно уменьшилась к 5 дню и сохранялась до 8 дня терапии. Нежелательные побочные явления (сухость во рту) отмечались у 8 (26%) больных, принимавших Риабал. Эти симптомы не требовали отмены препарата и исчезали при снижении дозы до 1 табл. (30 мг) дважды в сутки. Пациенты группы Риабала оценили эффективность препарата как отличную (90%) и хорошую (10%), в то время как у пациентов группы дротаверина эффективность препарата была отличной лишь у 73% и хорошей у 27% больных.

Таким образом, для купирования болевого синдрома при ХП следует применять комплексный подход с воздействием на основные механизмы боли: прямое антисекреторное воздействие, подавление гуморальных и нейронных активаторов секреции. Применение селективного M-холинолитика Риабал у больных с ХП эффективно купирует интенсивную абдоминальную боль за счет устранения спазма сфинктера Одди и самостоятельного антисекреторного эффекта. Благодаря селективному воздействию на M-холинорецепторы Риабал обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что способствует улучшению качества жизни пациентов с ХП.

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования; А.И. Чернобай

# Воспалительные заболевания кишечника и микробиота: возможности пробиотической терапии

Микробиом каждого существа «уникален, как снежинка»  
Доктор Том Бейн, президент Академии функциональной медицины в Европе



Т.Д. Звягинцева

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — патология индустриально развитых стран, главным образом городского населения. Заболевания поражают преимущественно молодых людей (средний возраст заболевших — 20-40 лет), а также в молодом возрасте (18-40 лет), часто уже с тотальным поражением толстого кишечника [2, 4, 12].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению впервые выявленного неспецифического язвенного колита (НЯК) среди лиц старшей возрастной группы (после 60 лет), а также в молодом возрасте (18-40 лет), часто уже с тотальным поражением толстого кишечника [2, 4, 12].

Взаимодействие генетической предрасположенности, факторов внешней среды, иммунорегуляторных механизмов и кишечная микрофлора функционально интегрированы в патогенез ВЗК.

Принципиальными факторами риска развития ВЗК являются лекарства (особенно нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), семейная предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника, социальные и географические факторы, стресс, повышенная кишечная проницаемость, применение оральных контрацептивов, ожирение, диета с повышенным содержанием углеводов, эндогенная бактериальная флора, проведение профилактических прививок, курение и аппендэктомия [18].

В последнее время стали глубже понимать роль факторов микросреды, и в особенности микрофлоры кишечника, а также генетических и иммунных факторов в патогенезе язвенного колита.

С потерей мутации гена *NOD2* связаны нарушение регуляции микрофлоры в подвздошной кишке и снижение продукции антимикробных пептидов, таких как дефенсин. Вследствие этого возможно усиление восприимчивости к болезни за счет изменения взаимодействия микробиоты подвздошной кишки и иммунитета слизистой. При болезни Крона (БК) с дефектами гена *NOD2* нарушается способность к распознаванию и обработке бактериальных продуктов, что может привести к необоснованно продолжительному иммунному ответу [17].

Предложено три теории участия микрофлоры в этиопатогенезе ВЗК: первая связана с участием персистирующего возбудителя, вторая — с аномальной проницаемостью слизистой оболочки (СО), ведущей к чрезмерной бактериальной транслокации, третья — с нарушением равновесной защиты от патогенных бактерий.

В свете этих представлений патогенез ВЗК может быть обусловлен транслокацией микрофлоры из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток, что нарушает барьерную функцию кишечника, приводит к формированию воспалительного ответа с продукцией цитокинов и других провоспалительных медиаторов, нарушению регуляции иммунного ответа с развитием в дальнейшем системного хронического иммуновоспалительного процесса [17].

Давнее представление об аутоиммунном характере ВЗК в последнее время получило новое развитие благодаря сведениям о том, что комменсальная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности служат в качестве аутоантигенов, а развитие воспаления происходит за счет потери толерантности к веществам нормальной кишечной флоры, которые обычно безвредны.

Важной составляющей патогенеза ВЗК является дисрегуляция иммунного ответа к эндогенным бактериям желудочно-кишечного тракта. Известно, что взаимодействие между энтерocyтами и микроорганизмами индигенной микрофлоры приводит к формированию на поверхности СО кишечника защитного биослоя. При ВЗК барьерная функция СО нарушается за счет изменения межклеточных соединений и снижения продукции слизи (антигены проникают в собственную пластинку СО).

Современные клинические и экспериментальные исследования подтверждают важную роль интестинальной микрофлоры в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

ВЗК можно рассматривать как гетерогенный синдром, вызванный дисрегуляцией иммунного ответа на нормальную флору.

Кишечная микрофлора выполняет ряд важных функций: обеспечивает метаболизм пищевых компонентов и холестерина, участвует в кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот, синтезе витаминов, моторике кишечника, модуляции иммунной системы, поэтому сохранение зубиоза важно для поддержания целостности эпителия кишечника. Нормальная флора кишечника является необходимым условием формирования адекватного иммунного ответа, создает энергетическую и сырьевую

базу для полноценного функционирования колоноцитов, представляя собой «трофический гомеостаз».

Наиболее общим признаком нарушений кишечной микрофлоры является сдвиг в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: отмечается увеличение относительного количества представителей *Firmicutes* с одновременным уменьшением *Bacteroidetes*. Сдвиг баланса кишечной микрофлоры в пользу *Firmicutes* сопровождается уменьшением функционального разнообразия кишечной микробиоты, преобладанием в метаболических циклах высокого содержания ферментов для ферментации неразлагаемых полисахаридов, что приводит к увеличению калорийности пищи и повышению липогенеза [10].

Изменение структуры микробного сообщества также связано с повышенной экспрессией СВ1 — одного из рецепторов эндоканнабиноидной системы, что сопровождается изменениями в экспрессии, распределении и локализации белков плотных контактов и способствует увеличению проницаемости кишечной стенки. Повышение проницаемости кишечной стенки приводит к транслокации патоген-ассоциированного молекулярного паттерна, содержащего липополисахариды, пептидогликан, флагеллин и т.д., и активации циркулирующих эффекторных клеток.

Исследования последних лет вскрыли возможность существования бактерий в форме сложноорганизованных сообществ, что качественно изменило взгляды на патогенез, терапию и профилактику ВЗК. Многие бактерии способны к надклеточной организации, которая повышает их резистентность ко многим повреждающим факторам, таким как антибиотики и дезинфектанты, фагоцитоз. Самой сложной формой надклеточной организации патогенных бактерий является биопленка — такое микробное сообщество, при котором бактерии локализованы на какой-либо поверхности внутри сложноорганизованного внеклеточного матрикса, имеющего белковую либо полисахаридную природу.

Некоторые бактерии (чаще кокки) могут образовывать более простые по сравнению с биопленкой надклеточные структуры — кластеры. Иногда в качестве синонима термина «кластеры» употребляются слова «агрегаты», «конгломераты» или энтеротипы. Наиболее известным кластером является скопление стафилококков, похожее, по определению основоположников микробиологии, на гроздь винограда.

В настоящее время выделены кластеры бактериальных генов, которые переключаются определенным образом, регулируя выработку биологически активных молекул. Проведен систематический анализ генома микробиомных видов и получены данные об активности генов из человеческих образцов. Это помогло выявить 3118 различных кластеров бактериальных генов. Кластеры генов кодируют определенные ферменты, которые служат в качестве молекулярных «заводов» для производства конкретных «лекарств» [26]. Одна из молекул дает начало собственному антибиотику лактоциллину, который наряду с пересадкой кишечной микробиоты может явиться приоритетным направлением в терапии ВЗК [10, 17, 27].

Типы кишечных микробных сообществ (кишечных кластеров) характеризуются индивидуальной изменчивостью и относительно высоким содержанием определенного рода микроорганизмов. Обнаружены три основных типа таких сообществ — энтеротипов или кластеров: особенностью энтеротипа I является увеличение числа *Bacteroides*, энтеротипа II — обогащение рода *Prevotella*, для энтеротипа III характерно высокое содержание *Ruminococcus*.

Энтеротип I обогащен представителями тесно связанных родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*, получающих энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Эти микроорганизмы обладают мощным сахаролитическим потенциалом — их геном обогащен генами галактозидаз, гексаминидаз и протеаз, а также генами ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути окисления глюкозы.

Энтеротип II обогащен видами, относящимися к родам *Prevotella* и *Desulfovibrio*, которые способны синергично деградировать гликопротеины муцина слизи кишечника. Роды *Prevotella* и *Bacteroides* сосуществуют, как правило, только если в составе микробиоты кишечника преобладают *Firmicutes*. Если же доминантным типом выступают *Bacteroidetes*, то эти два граммотрицательных рода, по сути, являются взаимоисключающими. Возможно, это правило распространяется только на микробиоту городских жителей индустриальных стран.

Энтеротип III обогащен прежде всего представителями порядка *Clostridiales* (тип *Firmicutes*) родов *Ruminococcus* (семейство *Ruminococcaceae*) и *Blautia* (семейство *Lachnospiraceae*).

Формирование энтеротипов не зависит от возраста, пола, этнической принадлежности или массы тела, но во многом зависит от состава долгосрочной определенной диеты [10, 31].

Несмотря на то что энтеротипы не связаны с указанными свойствами (признаками) организма человека, принадлежность к тому или иному энтеротипу может определяться сложным сочетанием функциональных параметров организма-хозяина, реактивностью его иммунной системы, физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта (время транзита, уровень внутрипросветного pH и др.).

Существует потенциальная возможность использования энтеротипов в качестве диагностических и прогностических инструментов, например, при колоректальном раке и различных метаболических расстройствах (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология), а также для идентификации в популяции групп, по-разному реагирующих на диету или лекарственные препараты [10].

S.M. Huse et al. (2012) в исследовании, проведенном в рамках международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), показали, что четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [10].

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целостная экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов (основные из которых короткоцепочечные жирные кислоты — КЦЖК: бутират, пропионат, ацетат). КЦЖК играют особую роль в регуляции кишечного биоценоза и поддержании гомеостаза организма. Распад КЦЖК обеспечивает кишечный эпителий дополнительной автономной энергией и способствует всасыванию магния, кальция, железа, является важным фактором регуляции пролиферации и дифференцировки колоноцитов.

Иммуномодулирующий эффект бутирата реализуется локально в кишечнике. Бутират является основным источником энергии для эпителиоцитов толстой кишки. Эта КЦЖК снижает риск развития рака толстой кишки путем ингибирования гистондеацетилазы. Кроме того, бутират индуцирует активацию PPAR $\gamma$  (рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом), который эффективно ингибирует воспаление, поэтому использование бутирата считается перспективным компонентом терапии воспалительных заболеваний кишечника.

КЦЖК, которые производятся в кишечнике в качестве продукта метаболизма пробиотических микроорганизмов, стимулируют васкуляризацию стенки кишечника, пролиферацию и функциональную зрелость эпителиоцитов, что необходимо для репаративных процессов. В результате это снижает риск злокачественной трансформации этих клеток.

При НЯК по результатам изучения КЦЖК выявлено усиление активности анаэробных микроорганизмов, при этом преобладают роды клостридий, фузобактерий, зубактерий, но именно штаммы, обладающие гемолитической активностью [3]. Изменение качественного состава КЦЖК находится в четкой зависимости от локализации воспаления, активности патологического процесса и степени тяжести НЯК. Это связано с тем, что в разных отделах толстой кишки доминируют различные популяции микроорганизмов, утилизация и абсорбция КЦЖК в различных отделах толстой кишки происходит по-разному, а с повышением кровоточивости отмечается нарастание активности гемолитической флоры [32, 36, 38].

Соотношение между бактероидами и бутират-продуцирующими бактериями, косвенно отражающее общее количество микробных генов, может быть использовано для оценки выраженности хронического воспаления в кишечнике, для контроля эффективности проводимой терапии, а также может служить эффективным биомаркером дисбиотических состояний, определяющих развитие ВЗК [10].

Роль кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЦЖК в нужной пропорции, поэтому содержание и соотношение этих кислот являются важными параметрами кишечного гомеостаза.

Функции микробиоты реализуются путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных (через «сигнальные молекулы») и контактных (через органораспознающие рецепторы) взаимодействий. Нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз. Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры является облигатным спутником НЯК. При НЯК почти всегда выявляется синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, который коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Однако остается неясным, является дисбиоз кишечника причиной или следствием воспаления СО [17].

Факторами, посредством которых развившийся дисбиоз утяжеляет течение НЯК и создает условия для прерывания ремиссии, являются влияние бактериальных эндотоксинов и продуктов метаболизма микроорганизмов, микробная сенсibilизация, нарушение синтеза секреторного иммуноглобулина А, стимуляция образования провоспалительных цитокинов.

У больных с ВЗК потеряна иммунологическая толерантность к бактериям, населяющим желудочно-кишечный тракт [2, 5]. Изменение нормальных соотношений в составе кишечного микробиоценоза снижает его защитную и витаминсинтезирующую функции, сказывается на ферментативных процессах, приводит к увеличению объема нежелательных продуктов метаболизма условно-патогенных видов. Все это, помимо дисфункции желудочно-кишечного тракта, приводит к деструктивным изменениям кишечной стенки, расстройствам электролитного обмена, блокаде и извращению иммунологических реакций, нарушению мембранного транспорта, изменению окислительного фосфорилирования [1, 3].

Неэффективный бактериальный клиренс приводит к чрезмерной стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLR), секреции провоспалительных цитокинов и активации врожденных и Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций. При нарушении механизме толерантности эпителиальных клеток развившийся дисбиоз индуцирует воспаление кишечника комменсальными бактериями и патогенными микроорганизмами [38].

Установлено, что изменение микробных популяций в кишечных биотопах у лиц с генетической предрасположенностью вызывает срыв регуляторных механизмов, сдерживающих иммунные реакции на кишечные бактерии. В результате при воспалительных заболеваниях кишечника формируется aberrантный иммунный ответ на внутрипросветные антигены, например, на резидентные кишечные бактерии с потерей толерантности макроорганизма к нормальной кишечной флоре. Об иммунологических нарушениях при язвенном колите свидетельствуют высокие титры антител к кишечным бактериям и белкам кишечного эпителия, что при условии потери толерантности к нормальной микрофлоре может способствовать развитию аутоиммунной ответной реакции, направленной против СО кишечника.

Патогенез ВЗК можно представить в виде следующей цепочки: транслокация микрофлоры кишечника – нарушение барьерной функции – формирование воспалительного ответа – нарушение регуляции иммунного ответа – формирование системного хронического иммуновоспалительного процесса.

Микробный дисбаланс может быть триггером ряда механизмов, определяющих низкие внутрипросветные уровни бутирата, сниженной регуляции экспрессии протеина плотных эпителиальных контактов и увеличенной эпителиальной проницаемости. Дисфункция эпителиального барьера увеличивает бактериальную транслокацию через *lamina propria*, что усугубляется снижением уровня IgA и дефензина. Процесс уничтожения бактерий, через «дырявый» эпителий достигающих *lamina propria*, ослабляется генетическим дефектом макрофагального фагоцитоза [17].

В настоящее время появилась новая доказательная база о значительной роли кишечной микробиоты в патогенезе ВЗК, основанная на следующих результатах:

- у «стерильной» линии мышей в эксперименте не развивается язвенный колит;
- наиболее представительной заселенной бактериями зоной является подвздошная кишка и толстый кишечник;
- высокая частота рецидивов у резецированных пациентов и пациентов с паучитами по поводу БК при сохраненном фекальном транзите;
- *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Adenovirus*, *Mycoplasma* могут играть роль триггерного фактора в развитии БК, а *Fusobacterium varium* – в развитии НЯК [18];
- уменьшение доминирующих бактериальных кластеров *Firmicutes* (в частности, *Clostridium IX* и *IV*), *Bacteroides*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*.

Одним из возбудителей хронического воспалительного процесса в кишечнике считается *Mycobacterium avium* подкласса *paratuberculosis* (*MAP*) – патоген хронического гранулематозного энтероколита жвачных животных, рассматривающийся в качестве возможного этиологического агента БК. Распространенность *MAP* при БК в диапазоне от 0 до 100%. Ряд исследований подтверждают гипотезу о *MAP*-инфекции – важном патогенетическом факторе в патогенезе БК у детей. Однако неудача «тройной» антимикобактериальной терапии заставляет сомневаться в участии этого возбудителя [17].

В патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника предполагается участие *Clostridium difficile*, токсин А которого может индуцировать обострение хронического воспаления. В польском ретроспективном исследовании частота инфекции *Clostridium difficile* у 123 педиатрических пациентов с ВЗК составила 8,1%, что намного выше общепопуляционной. Другие исследования показали низкую частоту инфекции *Clostridium difficile* в педиатрической когорте [17].

Недавно обнаружено уменьшение бактериального разнообразия микрофлоры ротовой полости пациентов с БК, чего не наблюдалось у здоровых или больных НЯК. Исследования биопатов слизистой взрослых при обострении и в ремиссии язвенного колита продемонстрировали уменьшение бактериального разнообразия. Фенотипы болезни связаны, в первую очередь, с вовлечением в патологический процесс толстой кишки, часто с перианальной и оральной локализацией, а также с более быстрым и прогрессирующим течением заболевания [17].

Исследования позволили предположить, что нефизиологическое соотношение полезных и агрессивных видов бактерий – дисбиоз – является ключевой характеристикой хронических воспалительных заболеваний кишечника [17].

Метагеномика (исследования в области молекулярной экологии микроорганизмов) проанализировала микробные композиции при ВЗК, поскольку предполагалось не только снижение пула комменсальных бактерий, но и изменение качества и состава микрофлоры по мере уменьшения числа штаммов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Сообщалось, что у больных ВЗК по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, наблюдается аномальная колонизация слизистой подвздошной кишки инвазивной *Escherichia coli* (AIEC), а также снижение *Faecalibacterium prausnitzii* – представителя *Clostridium* подкласса IV. Это состояние может быть связано с тяжестью болезни и являться предиктором высокого риска ранней реактивации БК в подвздошной кишке [17].

Недавно у больных с ВЗК в активной стадии был выделен в аномальных концентрациях молекулярный подкласс *Bacteroides fragilis* – энтеротоксигенный *Bacteroides fragilis*. Наблюдалось различия в составе микробиоты воспаленной и здоровой слизистой: при воспалении отмечалось снижение функции антибактериальных пептидов, таких как дефензины клетками Панета. Доказано, что при БК продукция альфа-дефензина в подвздошной кишке снижена, в то время как в толстой кишке уменьшена экспрессия антибактериального пептида. Эти изменения вызывают потерю толерантности к комменсальной флоре, что способствует усилению и поддержанию воспалительной реакции на кишечные патогены [17].

В фекалиях пациентов с ВЗК отмечалось снижение количества КЦЖК, продуцируемых в основном за счет *Clostridium* и *Bacteroides*, что способствовало пролонгации воспалительного процесса в кишечнике, уменьшению выработки муцина и снижению энергетических процессов в колоноцитах [18].

В исследовании, проведенном Н. Sokol et al. (2008), авторы наблюдали снижение *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с БК, особенно у тех, кто подвергался повторному лечению в течение 6 мес после резекции илеум. Установлено, что *Faecalibacterium prausnitzii* показала противовоспалительную активность в экспериментальных исследованиях на животной модели колита [39].

Joossens et al. (2011) анализировали состав фекальной микробиоты у 68 пациентов с БК и у 84 здоровых родственников этих пациентов, а также у 55 здоровых контрольных лиц. У больных БК отмечалось снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister invisus* и неизвестного вида *Clostridium* группы XIV на фоне увеличения *Ruminococcus gnavus*.

В этом исследовании впервые проанализировали состав микробиоты достаточного количества больных с ВЗК, сравнивали не только контрольных лиц, но и здоровых родственников этих пациентов. У родственников был выявлен дисбиоз с преобладанием бактерии, способной расщеплять муцин. Даже пациенты с паучитом имели разнообразную бактериальную микрофлору в сравнении с контролем. И хотя никаких патогенных бактериальных видов не было выявлено, некоторые исследования показали снижение *Bacteroides* и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличение *Proteobacteria* [23].

При ВЗК возникает дисбаланс кишечной бактериальной флоры, что предполагает:

- дисфункцию кишечного барьера;
- транслокацию бактериальной флоры в *lamina propria* кишки;
- стимуляцию иммунного ответа, включая активацию Toll-like-рецепторов (TLRs) и NF-kB, ответственных за транскрипцию различных провоспалительных цитокинов и хемокинов. Этот процесс снижает врожденный иммунный ответ, что, в свою очередь, предопределяет усиление транслокации бактериальной флоры через кишечную мембрану.

Прогрессирование ВЗК обусловлено дефектом иммунной регуляции и иммунологической толерантности в ответ на первоначальную воспалительную реакцию [18].

Патогенез ВЗК – процесс сложного и комплексного взаимодействия различных патофизиологических механизмов аутоиммунного воспаления, развивающегося на фоне генетической предрасположенности к неадекватному иммунному ответу как со стороны иммунной системы организма в целом, так и со стороны локальной иммунной системы и пищеварительного тракта в частности.

Общепризнано, что в патогенезе НЯК ведущая роль принадлежит нарушению иммунологических механизмов – дисбалансу цитокинов (гиперпродукция которых зависит от тяжести течения болезни), способствующему развитию дальнейших патологических состояний и хронизации заболевания.

Под влиянием генетических и повреждающих факторов развивается иммунологический дисбаланс, который приводит к усиленному выделению медиаторов воспаления и деструкции СО кишечника. Повреждение эпителия, вызванного образованием иммунных комплексов в очаге воспаления, сопровождается продукцией новых антигенов, высвобождением новых порций медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), что приводит к прогрессированию аутоиммунных изменений и способствует появлению внекишечных осложнений заболевания.

При язвенном колите происходит потеря барьерной функции СО кишечника из-за нарушения гликозилирования муцинов, после чего микробы без препятствий проникают сквозь слизистый слой и, воздействуя на клетки толстого кишечника, изменяют их антигенные свойства. Все это приводит к активации иммунных механизмов, хроническому воспалению (появляются миелиодные инфильтраты, криптовые абсцессы) и последующему формированию заболевания [2].

У пациентов с ВЗК обнаружено наличие антител против эндогенной бактериальной флоры, таких как *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *anti-flagellin*. У этих пациентов отмечалось снижение уровня супрессорных цитокинов, Th2 (с продуцированием IL-5, IL-13) и Th17 (с продуцированием TGF-β, IL-6, IL-21, IL-23, IL-17). В то же время при БК преобладает Th17 и Th1-ответ (с продуцированием IL-2, IFN-γ, TNF-β) [18, 19].

Учитывая патогенетически значимую роль кишечной микрофлоры в патогенезе ВЗК, актуальным является устранение избыточного бактериального обсеменения кишечника условно-патогенной микрофлорой, восстановление нормальной микрофлоры кишечника, повышение реактивности организма.

Медикаментозная коррекция нарушенного микробиоценоза включает: соблюдение диеты и употребление продуктов функционального питания, при наличии показаний – проведение курсов антибактериальной терапии под прикрытием пробиотиков, синбиотиков, эубиотиков; ферментные препараты, энтеросорбенты, антиаггистаминные средства на фоне базисной терапии ВЗК (препараты месалазина, антицитокиновая терапия, топическая гормональная терапия и др.).

Сочетание стандартной базисной терапии с пробиотиками позволяет удерживать медикаментозно индуцируемую ремиссию ВЗК.

Доказано, что пробиотики при ВЗК способны модулировать проницаемость эпителиальных барьеров, изменять воспалительный потенциал эпителиальных клеток, конкурировать с патогенами для слизистой колонизации или непосредственно модифицировать активность иммунных клеток, улучшать иммунологический барьер СО толстой кишки преимущественно за счет увеличения синтеза секреторного иммуноглобулина А, снижать продукцию IL-4, являющегося маркером иммунологической реакции Th2-типа, гиперактивность которой имеется при НЯК, снижать уровень экспрессии провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-8, изменять внутрипросветный кишечный метаболизм и тем самым снижать уровень канцерогенов, сульфидов и свободных радикалов, которые потенциально апоптогенны для колоноцитов, увеличивать частоту индукции ответа и ремиссии, снижать частоту обострений, улучшать эндоскопическую картину заболевания, однако доказательная база этих положительных эффектов пробиотиков в настоящее время немногочисленна, что требует проведения дальнейших мультицентровых исследований [23, 29, 31].

Выбор пробиотика при лечении дисбиоза толстой кишки должен осуществляться с учетом определенных критериев, основным из которых является наличие в его составе штаммов микроорганизмов с доказанной эффективностью, обладающих колонизационным потенциалом и кислотоустойчивостью.

Получены клинические доказательства о том, что *мегаспоры являются самыми мощными и эффективными пробиотиками на фармацевтическом рынке* [12, 14, 17].

Этим требованиям отвечает пробиотик спорового типа, отличающийся высокой концентрацией *Bacillus clausii* (2×10<sup>9</sup>), – Энтерожермина®.

Энтерожермина® применяется в Италии в виде споровой суспензии около 50 лет. За это время были тщательно изучены пробиотические свойства входящих в препарат штаммов *Bacillus clausii*, полученные результаты подтверждены клиническими испытаниями. В настоящее время этот препарат доступен к применению и в других странах.

Энтерожермина® относится к группе биоэнтеросептиков и представляет собой спорообразующий самоэлиминирующий пробиотик с генетически детерминированной мультиантибактериальной резистентностью.

Биоэнтеросептики – живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной микрофлоры человека, но способные к элиминации оппортунистической инфекции. Анализ последовательности гена 16S rRNA доказал наличие *Bacillus clausii* у 20% здоровых людей [10].

Продолжение на стр. 38

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведуюча кафедрою гастроентерології  
Харьковської медичинської академії послідипломного освіти; А.И. Чернобай

## Воспалительные заболевания кишечника и микробиота: возможности пробиотической терапии

Продолжение. Начало на стр. 36

В одной питьевой ампуле препарата Энтерожермина® содержится 2 млрд антибиотикорезистентных спор *Bacillus clausii*. В состав препарата входит 4 антибиотикорезистентных штамма *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN). Штаммам *Bacillus clausii* было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, который позволяет им сохранять все свои пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами.

При приеме препарата внутрь в течение 2 ч споры остаются невредимыми даже при pH 2-7. В кишечнике споры превращаются в вегетативные формы, которые могут развиваться в присутствии желчи и в условиях сниженного количества кислорода.

Особенностью препарата Энтерожермина® является транзитное персистирование (в кишечнике *Bacillus clausii* присутствуют не более 1 мес) и неспособность бактерии к передаче генетического материала патогенным бактериям.

Данные экспериментальных и клинических исследований однозначно демонстрируют пробиотическое действие *Bacillus clausii*.

В более ранних исследованиях было показано иммуномодулирующее действие *Bacillus clausii* (выработка секреторных IgA у человека, увеличение содержания T-лимфоцитов, активация иммунного ответа, опосредованного Th1, стимуляция пролиферации CD4 T-клеток, индуцирование продукции TNF-α в моноцитах), антибиотикорезистентное (профилактика нарушений микрофлоры кишечника, вызванных селективным действием антибиотиков), антимикробное действие (дипиколиновая кислота, продукция клаузина – лантибиотика типа А, вызывающего лизис патогенов), интерферонпродуцирующее действие (вегетативные формы *Bacillus clausii* способны индуцировать активность синтазы NOS II, усиливать синтез интерферона-γ), устойчивость к действию агрессивного содержимого желудка (соляной кислоте, пепсину, желчным кислотам), антиадгезивные свойства (способность блокировать специфические локусы на поверхности кишечного эпителия), витаминосинтетическое действие (биотин, B<sub>2</sub>), метаболическая активность, отсутствие риска переноса антибиотикорезистентности [3, 6, 10, 11, 39].

Проведенные в последние годы клинические исследования пробиотической активности *Bacillus clausii* позволили опубликовать новые данные о физиологических, генетических, иммунологических свойствах этих штаммов, а также привести доказательства, подтверждающие высокую пробиотическую и клиническую эффективность *Bacillus clausii* [17, 18, 34, 37].

Так, E. Ghelardi et al. (2015) сообщают о результатах рандомизированного открытого перекрестного исследования, в котором два пробиотических препарата, содержащие споры из четырех устойчивых к антибиотикам *Bacillus clausii* штаммов (O/C, N/R, SIN, T), были даны в виде однократной дозы в лончерах. Количество единиц каждого штамма *Bacillus clausii* в фекалиях было подсчитано на селективных средах; полученные данные были экстраполированы на общий вес эвакуированных фекалий. Идентификация *Bacillus clausii* была проведена методом гард-ПЦР-типирования. Акцентируется внимание на том, что бактерия *Bacillus clausii* сохраняла жизнеспособность в фекалиях до 12 дней.

Авторы подтвердили полученные ранее данные о том, что споры *Bacillus clausii* выживают во время транзита по желудочно-кишечному тракту человека, при этом они могут прорастать, нарастать и размножаться как вегетативные формы, что свидетельствует об их высокой пробиотической ценности.

Новые данные о генетических свойствах *Bacillus clausii* свидетельствуют, что у бактерии был обнаружен двойной РНК-регулятор перед началом кодирующей области гена *metE*. Этот ген кодирует фермент, синтезирующий аминокислоту метионин из гомоцистеина. Метионин затем используется для синтеза S-аденозилметионина (*SAMe*). Помимо гена *metE*, у бактерии есть еще один ген, работающий более эффективно и кодирующий другой фермент с той же функцией – *metH*. Генетические аспекты *Bacillus clausii* продолжают изучаться [32].

*Bacillus clausii* повышают выработку дефензина β-126 в 4,3 раза (дефензины – это собственные антибиотики организма, имеющие существенное значение в иммунологической реакции защиты от вторжения патогенов и усиливающие пищеварительный барьер) [10].

*Bacillus clausii*, превращаясь в вегетативные формы, адгезируются к локусам энтероцитов и выполняют следующие функции [6, 14, 40]:

- не являясь патогенными микроорганизмами, распространены повсеместно;
- таксономически идентифицированы;
- геном *Bacillus clausii* полностью изучен и опубликован (март 2005 г.);

– в процессе трансформации спор в вегетативные формы происходит интенсивная продукция ряда физиологически активных веществ – лизоцима, аминокислот, витаминов, протеолитических ферментов, что обеспечивает оптимизацию пищеварения;

– продуцируют дипиколиновую кислоту, которая обладает бактерицидной активностью относительно грамположительных бактерий, в частности *Staph. aureus*, *Clostridium difficile*;

– предотвращают адгезию микроорганизмов благодаря блокаде общих локусов и входят в состав мукозальной, а затем просветной микрофлоры;

– обладают тропностью к пейеровым бляшкам и мезентериальным лимфатическим узлам; эти бактерии предлагалось использовать в качестве транспортного средства для пероральных вакцин [34];

– обладают иммуномодулирующими свойствами: стимулируют иммунокомпетентные клетки кишечника (в частности, CD4<sup>+</sup> T-клеток и макрофаги), которые способствуют повышению продукции интерферонов и цитокинов, а также активности секреторного IgA. Иммуномодулирующее действие *Bacillus clausii* проявляется значительным снижением уровней IL-4 и увеличением IFN-γ, TGF-β и IL-10, что подтверждает способность бактерии *Bacillus clausii* обнаруживать иммуномодулирующую активность, воздействуя на цитокиновый паттерн [34], поэтому препарат Энтерожермина® можно рассматривать как энтеросептик и иммунобиотик.

Основные терапевтические эффекты *Bacillus clausii*:

– повышает уровень бифидо- и лактобактерий – важнейших компонентов нормальной микрофлоры кишечника;

– доказана эффективность в профилактике и лечении кишечного дисбиоза, антибиотикоассоциированной диареи (антибактериальное вещество, вырабатываемое штаммом *Bacillus clausii* O/C, проявляет активность в отношении штаммов *Clostridium difficile*);

– продемонстрировал хороший профиль безопасности, подтвержденный многолетним клиническим опытом;

– обладает полиантибиотикорезистентностью, что позволяет применять препарат одновременно с антибиотиками, в частности при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*;

– оказывает позитивное влияние на общее состояние больных, страдающих дисбиозом толстой кишки, улучшает качество жизни пациентов путем купирования диспептических проявлений.

Препарат Энтерожермина® назначается по 1 флакону или 1 капсуле 2-3 раза в день. Препарат начинает действовать уже через 2 ч после приема.

Продолжительность лечения осуществляется до наступления отчетливого клинического эффекта, но не менее 14 дней.

Подтвержденная безопасность приема *Bacillus clausii* – препарата Энтерожермина® – основана на том, что *Bacillus clausii* не колонизируют СО кишечника и самоэлиминируются (выводятся из пищеварительного тракта), признаны безопасными EFSA (European Food Safety Authority), можно использовать у беременных и кормящих женщин и у детей с 28 дня жизни.

Современные данные свидетельствуют о том, что пробиотики, содержащие *Bacillus clausii*, оказывают многогранное действие на организм, в том числе производят значительный объем биотина и менахинона (витамин K<sub>2</sub> участвует в метаболизме остеокальцина и синтезе протромбина в печени), так как скорость поглощения этих витаминов в кишечнике является высокой, облегчают переваривание устойчивых крахмалов и некрахмальных полисахаридов, нормализуют количественный и качественный состав КЦЖК.

Более глубокое понимание молекулярных механизмов, модулирующих врожденный иммунный ответ на бактерии и антигены в кишечнике, важно для выяснения патогенеза ВЗК [1, 17].

В лечении ВЗК на фоне базисной терапии *Bacillus clausii* оказывают положительный модулирующий эффект на кишечную микробиоту и тем самым улучшают качество жизни пациентов. Модуляция микробиоты может стать новым терапевтическим подходом в терапии ВЗК.

“

**«Если вы не уверены в необходимости добавления пробиотиков, возможно, пришло время слушать ваши кишки»**

”

Доктор Том Бейн

### Литература

1. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Генетическая детерминированность изменения кишечного микробиома и его роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 6 (74). – С. 4-10.
2. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Дорофеева А.А. Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 1 (75). – С. 34-40.
3. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника: Руководство для врачей. – Донецк, 2010. – 532 с.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Синдром избыточного бактериального роста: современные подходы к лечению // Сімейна медицина. – 2013. – № 4. – С. 7-12.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Дисбиоз тонкого и толстого кишечника: возможности патогенетической коррекции // Therapia. Український медичний вісник. – 2013. – № 5 (80). – С. 60-64.
6. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Коррекция нарушений колонизационной резистентности кишечника // Здоров'я України. – 2009. – № 7 (212). – С. 62-63.
7. Ивашкин В.Т. Сравнительная оценка патогенетических механизмов болезни Крона и неспецифического язвенного колита. NOD-рецепторы при ВЗК / XXVII Всероссийская образовательная интернет-сессия для врачей // www.internist.ru.
8. Колесник М. Воспалительные заболевания кишечника: основы патогенеза, стандарты диагностики и лечения // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 11. – С. 12-17.
9. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника // Фармація. – 2015. – № 2. – С. 8-14.
10. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филлометаболическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клинической медицины. – 2015. – Август-сентябрь. – № 40. – С. 12-34.
11. Харченко Н.В. Нарушения микробиоза кишечника: поиск оптимального пробиотика // Здоров'я України. – 2015. – № 2 (36). – С. 6-7.
12. Abraham C., Medzhitov R. Interactions Between the Host Innate Immune System and Microbes in Inflammatory Bowel Diseases // Gastroenterology. – 2011, May. – Vol. 140, Issue 6. – P. 1729-1737.
13. Bader J. Spore-forming bacteria and their utilisation as probiotics / J. Bader, A. Albin, U. Stahl // Benef. Microbes. – 2012. – Vol. 3 (1). – P. 67-75. doi: 10.3920/BM2011.0039.
14. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 2978-2990.
15. Cenci G. Tolerance to challenges miming gastrointestinal transit by spores and vegetative cells of *Bacillus clausii* / G. Cenci // J. Appl. Microbiol. – 2006. – Vol. 101 (6). – P. 1208-1215.
16. Chassaing B., Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140 (6). – P. 1720-1728.
17. Comito D., Cascio A., Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease // Italian Journal of Pediatrics. – 2014. – Vol. 40. – P. 32-40.
18. Gerardi V., Bruno G., Petito V., Scaldaferr F. Inflammatory Bowel Diseases In: The Gut Microbiota The 4th organ of the Digestive System. Roma, – 2013. – P. 18-21.
19. Ghelardi E., Celandroni F., Salvetti S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation // Appl Microbiol. – 2015. Aug. 119 (2). – P. 552-559.
20. Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C. et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis // Dis. Colon. Rectum. – 2007. – Vol. 50. – P. 2075-2078.
21. Gosselink M.P., Schouten W.R., van Lieshout L.M. et al. Ruseleer-van Embden JG: Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG* // Dis. Colon. Rectum. – 2004. – Vol. 47. – P. 876-884.
22. Hotte N.S., Salim S.Y., Tso R.H. et al. Patients with inflammatory bowel disease exhibit dysregulated responses to microbial DNA // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (5).
23. Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives // Gut. – 2011. – Vol. 60 (5). – P. 631-637.
24. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system // Nature insight. – 2011. – Vol. 474 (7351). – P. 327-336.
25. Lewis J.D., Rummelle F.M., Wu G.D. Nutrition, Gut Microbiota and Immunity: Therapeutic targets for IBD. Basel, Karger, 2014. – P. 165.
26. Maeda S., Ohno K., Uchida K., Nakashima K. et al. Decreased immunoglobulin A concentrations in feces, duodenum, and peripheral blood mononuclear cells of dogs with inflammatory bowel disease // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2013 January/February. – Vol. 27, Issue 1. – P. 47-55.
27. Mallon P., McCay D., Kirk S. et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007.
28. Maloy K.J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease // Nature insight. – 2011. – Vol. 474 (7351). – P. 298-230.
29. Meijer B.J., Dieleman L.A. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011 // J. Clin. Gastroenterol. – 2011. – № 45 (Suppl). – P. 139-144.
30. Donia S.M., Cimermanic P., Schulze C.J. A Systematic Analysis of Biosynthetic Gene Clusters in the Human Microbiome Reveals a Common Family of Antibiotics // Cell. – 2014. – Vol. 158, Issue 6. – P. 1402-1414.
31. Naidoo K., Gordon M., Fagbemi A.O. et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. – Vol. 12, CD007443.
32. Narasimhan Sudarsan, Ming C. Hammond, Kirsten F. Block et al. Tandem Riboswitch Architectures Exhibit Complex Gene Control Functions // Science. – 2006. – Vol. 314. – P. 300-304.
33. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F., Mallardo S., Rossi P., Patrizi G., Cucchiara S., Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis // Aliment. Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 327-334.
34. Otto S.J., Kuchbacher T., Musfeldt M. et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity Scand. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43 (7). – P. 831-841.
35. Sa'ad Y. Salim, Johan D. Soderholm. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases // Inflammatory Bowel Diseases. – 2011 January. – Vol. 17, Issue 1. – P. 362-381.
36. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel disease, role in pathogenesis and clinical implications // Kirsner's inflammatory bowel diseases. – 6th Ed. – 2004. – Section II. – P. 138-157.
37. Scaldaferr F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis // Journal of Digestive Diseases. – 2007. – Vol. 8. – P. 171-178.
38. Frosali S., Pagliari D., Gambassi G. et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology // J. Immun. Res. – 2015. – Article ID489821, 12 pages.
39. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105 (43). – P. 16731-16736.
40. Urdaci Maria C. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2004. – Vol. 38 (6 Suppl). – P. 86-90.
41. Vieira S., Pagovich O., Krieger M. Diet, microbiota and autoimmune diseases // Lupus. – 2014. – Vol. 23 (6). – P. 518-526.

## Дайджест

### Применение пробиотиков и синбиотиков для профилактики послеоперационных инфекций у пациентов, перенесших операцию на органах брюшной полости: данные метаанализа

Послеоперационные инфекции, в особенности инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), вносят весомый вклад в показатели заболеваемости и смертности пациентов хирургического профиля. Поскольку применение пробиотиков или синбиотиков в настоящее время рассматривается в качестве возможной стратегии профилактики послеоперационных инфекций, канадские ученые выполнили метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ, n=1374 участника) с целью оценки эффективности пробиотиков/синбиотиков в снижении риска послеоперационных инфекций у пациентов, которые перенесли плановое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости. Поиск РКИ, в которых пробиотики/синбиотики у данной категории больных сравнивали с плацебо или стандартным лечением, осуществлялся по базам данных AMED, Central, CINAHL, Embase и Medline, а также в литературе, не индексируемой в медицинских базах данных. Первичным оцениваемым исходом являлись ИОХВ; стандартными исходами были нежелательные явления, респираторные инфекции (РИ), инфекции мочевыводящих путей (ИМП), смешанные инфекции, длительность пребывания в стационаре и смертность. Используя метаанализы случайных эффектов, авторы оценили такие статистические показатели, как относительный риск (ОР) или среднее различие (СР), а также 95% доверительные интервалы (ДИ).

Как показал анализ полученных результатов, пробиотики/синбиотики снижали частоту ИОХВ (ОР 0,63; 95% ДИ 0,41-0,98; n=15), ИМП (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15-0,57; n=11) и смешанных инфекций (ОР 0,49; 95% ДИ 0,35-0,70; n=18). Не было выявлено различий между группами по таким показателям, как частота нежелательных явлений (ОР 0,89; 95% ДИ 0,61-1,30; n=6), частота РИ (ОР 0,60; 95% ДИ 0,36-1,00; n=14), длительность пребывания в стационаре (СР -1,19; 95% ДИ от -2,94 до 0,56; n=12) или смертность (ОР 1,20; 95% ДИ 0,58-2,48; n=15). Таким образом, авторы продемонстрировали, что дополнительное применение пробиотиков/синбиотиков после операций на органах брюшной полости снижает частоту таких опасных осложнений, как ИОХВ и ИМП, в сравнении с плацебо или стандартным лечением; при этом не было выявлено доказательств наличия какого-либо риска в плане безопасности.

L. Lytvyn et al., J Hosp Infect. 2015 Oct 23.  
[Epub ahead of print]

### Типичные и атипичные симптомы ГЭРБ: какова роль сопутствующей хеликобактерной инфекции?

Недавно итальянские гастроэнтерологи провели клиническое исследование с участием 144 пациентов, в ходе которого проанализировали влияние хеликобактерной инфекции на качественные характеристики симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Всем участникам исследования проводился мониторинг внутрипищеводного pH. Затем у пациентов с верифицированным диагнозом ГЭРБ выполнялся уреазный дыхательный тест с целью оценки инфицированности *Helicobacter pylori* (Hr). В зависимости от клинической симптоматики пациенты с ГЭРБ были стратифицированы на группы с типичными симптомами (изжога и регургитация) и атипичными симптомами (со стороны органов дыхания, органа слуха, носовой полости и глотки). Пациентов с отрицательным результатом теста на наличие *Helicobacter pylori* просили указать, установившись ли им когда-либо ранее диагноз хеликобактерной инфекции. Если на этот вопрос был получен утвердительный ответ, то на основании периода времени, прошедшего после успешной эрадикации, пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с эрадикацией, достигнутой более чем 6 мес

назад, и пациенты с недавней эрадикацией, которые получали антихеликобактерную терапию в течение последних 6 мес.

По данным проведенного обследования диагноз ГЭРБ был подтвержден у 129 из 144 пациентов; из них у 44 больных была обнаружена хеликобактерная инфекция, а у 85 пациентов получен отрицательный результат исследования на *Helicobacter pylori* (41 – отрицательный результат при отсутствии инфекции в прошлом, 21 – недавняя эрадикация, 23 – эрадикация, достигнутая более 6 мес назад). Как показал анализ результатов исследования, не было выявлено взаимосвязи между хеликобактерным статусом пациента и количеством эпизодов рефлюкса (138±23 в сравнении с 146±36 соответственно, p=0,2, достоверно) или процентом времени, в течение которого pH<4 (6,8±1,2 в сравнении с 7,4±1,2 соответственно, p=0,3, достоверно). Распределение симптомов у участников исследования было следующим: 13 (30%) пациентов с типичными симптомами и 31 (70%) пациент с атипичными симптомами в подгруппе из 44 пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*; 44 (52%) пациента с типичными симптомами и 41 (48%) пациент с атипичными симптомами в подгруппе из 85 пациентов с отрицательным результатом исследования на наличие *Helicobacter pylori* (p=0,017

в сравнении с Hr(+); ОР 2,55, 95% ДИ 1,17-5,55). Интересно, что клинические признаки у пациентов с недавно достигнутой эрадикацией *Helicobacter pylori* были аналогичны таковым у инфицированных пациентов (p=0,49; ОР 1,46, 95% ДИ 0,49-4,37); в то же время у пациентов с эрадикацией, достигнутой более 6 мес назад, отмечалось такое же клиническое течение ГЭРБ, как и у больных без хеликобактерной инфекции (p=0,13; ОР 0,89, 95% ДИ 0,77-6,51), но оно отличалось по сравнению с группой инфицированных пациентов (p<0,05; ОР 3,71, 95% ДИ 0,83-16,47).

На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, атипичные симптомы ГЭРБ отмечаются чаще, чем у пациентов без хеликобактерной инфекции. Кроме того, отмечалась тенденция к ослаблению атипичной симптоматики после эрадикации *Helicobacter pylori*.

L. Grossi et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015 Nov 6; 6(4): 238-43.

Подготовила Елена Терещенко

## Ентерожерміна® — пробіотик № 1 у світі\*

**Капсули<sup>2</sup>**  
Дорослим по 2-3 капсули на добу  
Дітям від 5 років по 1-2 капсули на добу

**Суспензія<sup>3</sup>**  
Дорослим по 1 флакону 2-3 рази на добу  
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1-2 рази на добу

### Завдяки подвійній дії ЕНТЕРОЖЕРМІНА® пригнічує патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника<sup>4</sup>

✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбіозом<sup>5</sup> (протимікробна дія через 2 години)<sup>1</sup>

✓ 3 першого дня прийому антибіотиків<sup>6</sup> попереджує діарею, біль у животі та блювоту<sup>7</sup>

✓ Імуномодуюча активність допомагає прискорити одужання<sup>8</sup>

\* Згідно з даними продажів IMS Health MIDAS Retail A7F Anti-diarrheal Microorganism, 2013.  
<sup>1</sup> Скріпник І.Н. Роль і місце сучасного пробиотика Ентерожерміна в ліченні захворювань внутрішніх органів // Здоров'я України. — 2009. — № 11. — С. 2. Началом діяльності всіх пробиотических препаратів на основі штамів бактерії роду *Bacillus* можна вважати час попадання в ЖКТ. В течение перших 2 годин після введення препарату 90% спор переходять в вегетативні форми, що супроводжується інтенсивною продукцією фізіологічески активних речовин (амілаза, ліпаза, амінокислоти, вітаміни В, около 200 антибіотиків, дипіконовья кислота).  
<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® капсули. Наказ МОЗ України № 460 від 03.07.2014. Р.Л. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011.  
<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 554 від 01.09.2015. Р.Л. МОЗ України № UA/4234/01/01. \* Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Черновий А.І., Шаргород І.І., Гаманюк Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012.  
<sup>4</sup> Арцезе А. Пробиотическая активність *Bacillus clausii* при діарее у дітей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166-169.  
<sup>5</sup> Звягінцева Т.Д., Черновий А.І. Антибіотикоассоцированная диарея: підходи к ліченню // Здоров'я України. Гастроентерологія. — 2011.  
<sup>6</sup> M.Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148-151.  
<sup>7</sup> Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.  
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua SAUA.BCL.15.09.0285

# МОТИЛІУМ® – ШВИДКА ДОПОМОГА ВАШОМУ ШЛУНКУ\*

- Тривалий досвід клінічного застосування - більше 30 років більш ніж в 100 країнах світу\*\*
- Країна виробник: Франція
- Препарат вибору для лікування пацієнтів з симптомами диспепсії \*\*\*
- Препарат для лікування гастритів з порушенням моторики\*\*\*\*



- ✓ Збільшує тривалість антральних та дуоденальних скорочень
- ✓ Підвищує тиск сфінктера нижнього відділу стравоходу
- ✓ Прискорює спорожнення шлунка\*\*\*\*\*

\*Під швидкою дією мається на увазі дія препарату приблизно через 60 хв згідно інструкції

\*\*Препарат випущений на ринок у 1979 р. [http://en.wikipedia.org/wiki/Janssen\\_Pharmaceutica](http://en.wikipedia.org/wiki/Janssen_Pharmaceutica)

\*\*\*Івашкін В.Т., Шептулін А.А., Баранська О.К., Трухманов А.С. Обстеження та лікування хворих з синдромом диспепсії / Методичний посібник, М., 2001р.

\*\*\*\*Рапопорт С.И., Гастрити, Посібник для лікарів, Москва 2010 р. Матеріали можуть бути надані за запитом

\*\*\*\*\*Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Мотиліум®

Препарат МОТИЛІУМ®. Склад лікарського засобу: діюча речовина – домперидон. 1 таблетка містить домперидону 10 мг; допоміжні речовини: ядро таблетки: лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний прежелатинізований, повідон, магнію стеарат, олія бавовняна гідрогенізована, натрію лаурилсульфат; плівкова оболонка: гіпромелоза, натрію лаурилсульфат. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: для полегшення симптомів нудоти і блювання, які тривають менше 48 годин. Побічні реакції: алергічні реакції, підвищення рівня пролактину, нервозність, дратівливість, збудження, депресія, безсоння, запаморочення, набряк, порушення частоти і ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT, раптова серцева смерть, гастроінтестинальні розлади, свербіж, висипи, галакторея, збільшення молочних залоз / гінекомастія, виділення з молочних залоз, аменорея, біль в області молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл, біль у ногах, затримка сечі, кон'юнктивіт, стоматит. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.С. МОЗ України № UA / 10190/01/01 від 04.09.2015 до 04.09.2020. Для отримання більш детальної інформації використовуйте повну інструкцію для медичного застосування або звертайтеся в ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна» в Україні: 02152, Київ, пр. П. Тичини, 1В. Тел.: +38 (044) 498-08-88. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

И.Н. Скрыпник, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

# Роль и место домперидона в современной терапии функциональной диспепсии

Диспепсия – любые срединные эпигастральные боли/жжение/дискомфорт, чувство переполнения после еды, тошнота/рвота или другие проявления, указывающие на вовлеченность верхних отделов ЖКТ и продолжающиеся не менее 4-х недель. Проявления диспепсии отмечаются у 20-45% населения Европы и Америки, при этом в 33-40% случаев обнаруживаются заболевания, входящие в группу органической диспепсии, а в 60-67% – устанавливается диагноз функциональной диспепсии (ФД). Распространенность ФД в США и Норвегии составляет 20-28% (В.Т. Ивашкин, 2007). До 40-65% населения предъявляют жалобы диспепсического характера, появление которых обусловлено переизменением, потреблением различной пищи во время застолья, быстрым приемом пищи, «срывами» во время диеты, однообразным питанием, длительным постельным режимом, а также приемом лекарственных препаратов. Это приводит к инверсии моторики и перистальтики всех отделов пищеварительного канала.



И.Н. Скрыпник

Диагноз неисследованной диспепсии (НД) устанавливается всем больным при первичном посещении врача, до проведения лабораторного и инструментального обследований, позволяющих определиться с окончательным клиническим диагнозом. Это первичный синдромный диагноз, требующий эмпирического симптоматического или антихеликобактерного лечения, дальнейшего дообследования пациента (проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии) с целью установления органических или функциональных причин диспепсии.

Выделяют следующие основные проявления диспепсии: боль в эпигастрии/дискомфорт (90%), постпрандиальная отрыжка (75%), вздутие (75%), постпрандиальная тошнота (50%), чувство распирания в животе (45%), рвота (50%), снижение массы тела (30%), тошнота и срыгивание (20%) (Е. Brain, 2009).

Алгоритм диагностического процесса у больных с неисследованной диспепсией представлен на рисунке 1.

Следует обратить особое внимание на необходимость своевременной диагностики тревожных симптомов («красных флагов»): дисфагии, тошноты и рвоты, снижения (отсутствия) аппетита, потери массы тела, бледности кожных покровов, признаков кровотечения, пальпируемого образования в эпигастрии, повышения температуры тела, изменения лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и т.д.).

ФД – наличие одного или более диспепсических симптомов, продолжающихся более 3-х мес в течение полугодия, которые происходят из гастродуоденальной зоны: чувство тяжести после приема пищи; чувство раннего насыщения; эпигастральная боль; чувство жжения в эпигастрии при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических изменений, позволяющих объяснить симптомы.

От проявлений диспепсии страдают 20-45% населения Европы и Америки, при этом в 33-40% случаев обнаруживаются заболевания, входящие в группу органической диспепсии, а в 60-67% – устанавливается диагноз ФД.

Факторами риска развития ФД являются: возраст и пол (в 1,5-2,5 раза чаще встречается у молодых женщин); наследственность (20-25%); социальный статус (чаще болеют представители «высших» и «низших» социальных слоев); хронический стресс; повышенная индивидуальная восприимчивость к различным внешним воздействиям; вредные привычки (алкоголь, курение); бесконтрольный прием медикаментов.

Основные симптомы ФД: боль и/или чувство жжения в эпигастрии по срединной линии, ощущение переполнения после еды и раннего насыщения, изжога, отрыжка, аэрофагия, регургитация, вздутие живота в эпигастрии.

Основные патогенетические механизмы развития ФД приведены на рисунке 2.

Среди ведущих этиологических механизмов развития ФД преобладающее значение имеют: повышение кислотности и нарушение моторики желудка (~35%); увеличение висцеральной афферентной чувствительности (~45%); инфекция *H. pylori* (40-60%), нарушение постпрандиальной аккомодации желудка, психологические расстройства.

В 2006 г. международные эксперты в ходе III Римского консенсуса предложили новые диагностические категории ФД: постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), включающий диспепсические симптомы, вызываемые приемом пищи, и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). При ЭБС ведущим симптомом является боль или жжение в эпигастрии, для ППДС характерны беспокоящее чувство переполнения, возникающее после приема привычного объема пищи, и быстрая насыщаемость (сытость), поэтому невозможно съесть обычное количество пищи до конца. Считается, что разграничение симптомов, связанных и не связанных с приемом пищи, является патофизиологически обоснованным и клинически важным. III Римский консенсус предложил подразделение на подгруппы с ЭБС и ППДС главным образом для объективного проведения клинических исследований (В.М. Махов и соавт., 2012). Эпигастральный болевой синдром – наличие боли или жжения по меньшей мере в течение 3 мес на протяжении последнего полугодия, которые являются: интермиттирующими, легкой или умеренной выраженности, локализируются в эпигастрии и беспокоят минимум 1 раз в неделю. Эти симптомы не являются генерализованными или локализуемыми в других отделах живота или грудной клетки, не облегчаются после дефекации или флатуленции, не отвечают критериям диагностики для расстройств желчного пузыря или сфинктера Одди.

Постпрандиальный дистресс-синдром – наличие хотя бы одного из нижеследующих симптомов по меньшей мере в течение 3 мес на протяжении последнего полугодия: чувство тяжести после приема пищи (отмечается после однократного приема пищи, возникает по крайней мере несколько раз в неделю) или раннего насыщения (препятствует окончанию обычного приема пищи и возникает несколько раз в неделю).

Безусловно, для качественной диагностики ФД необходимо исключить органическую диспепсию.

## 1. Структурные изменения ЖКТ:

– частые: пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронические гастриты;

– менее частые: болезни билиарного тракта, панкреатиты;

– более редкие: опухоли желудка, поджелудочной железы или кишечника, другие инфильтративные болезни желудка, синдром мальабсорбции, сосудистые аномалии.

2. Прием лекарственных препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (включая специфические ингибиторы циклооксигеназы-2), алкоголь, пероральные антибиотики, теофиллин, дигиталис, препараты железа, калия.

3. Смешанные: сахарный диабет, гипер- или гипотиреоз, гиперпаратиреоз, электролитный дисбаланс, ишемическая болезнь сердца, заболевания соединительной ткани, хроническая интерстициальная псевдообструкция, болезни печени (вызванные растяжением капсулы печени).

В тактике ведения пациентов (рис. 3) весьма важным аспектом является соблюдение рекомендаций по модификации образа жизни: восстановление нормального режима труда, отдыха, приема пищи; нормализация массы тела; занятия динамическими видами спорта (бег, спортивная ходьба, велоспорт, плавание и др.), закаливание, йога; частое пребывание на свежем воздухе;

отказ от ношения тесной одежды, тугих поясов; отказ от курения и употребления алкоголя.

Для больных с ФД существуют следующие диетические рекомендации:

- потребление за один раз такого количества пищи, которое не вызывает дискомфорта (уменьшение объема разового приема пищи);
- частое дробное питание – малыми порциями 5-6 раз в день;
- разграничение приема жидкой и твердой пищи;
- вертикальное положение тела в течение 2-3 ч после приема пищи;
- отказ от употребления пищи перед сном;
- отказ от физических нагрузок после приема пищи;
- полный отказ от продуктов, которые вызывают симптомы ФД;
- уменьшение потребления жиров и увеличение количества белков в рационе;
- ограничение употребления кофе, алкоголя, шоколада, цитрусовых, томатов, винограда, слив, яблок и других продуктов, которые замедляют опорожнение желудка.

При синдроме эпигастральной боли назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов. ИПП эффективны лишь у пациентов с эпигастральной болью и рефлюксными симптомами, но не с симптомами, зависящими от приема пищи (отрыжка, вздутие живота).

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов показаны исключительно при синдроме эпигастральной боли. Исследования, оценивавшие влияние антагонистов на уменьшение боли в эпигастрии, вздутия и тошноты, не показали их преимущества перед плацебо. Вопрос о назначении антихеликобактерной терапии при лечении ФД является неоднозначным. Показано положительное влияние эрадикационной терапии на уменьшение выраженности симптомов при ФД и улучшении качества жизни пациентов. Однако ряд исследователей не смогли обнаружить преимущества эрадикации *H. pylori* по сравнению с плацебо или антисекреторными препаратами. Эффективность проведения эрадикационной терапии обеспечивает исчезновение симптомов ФД у 9-25% больных.

Антидепрессанты эффективны в лечении ФД: уменьшают выраженность ее симптомов по сравнению с плацебо (М. Ноё, 2005). Показана эффективность включения антидепрессантов в схему лечения пациентов с ФД, у которых изначально оказалась неэффективной терапия фамотидином или мотилапом; при этом ответ на лечение антидепрессантами отмечался у 71% пациентов.

Прокинетики – обязательные компоненты лечебных комплексов больных ФД независимо от варианта клинического течения.

Домперидон (Мотилиум), в отличие от метоклопрамида, действует избирательно на D<sub>2</sub>-рецепторы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, практически не проникая через гематоэнцефалический барьер, что объясняет меньшую частоту системных побочных эффектов. Домперидон повышает тонус нижнего пищевода сфинктера, гладкомышечного слоя желудка, регулирует антродуоденальную перистальтику, способствуя ускорению эвакуации из желудка. Следует учитывать наличие у препарата выраженного антиэметического действия, связанного с гастрокинетическим эффектом и подавлением активности рецепторов триггерных зон вне гематоэнцефалического барьера и на дне IV желудка.

Максимальная концентрация препарата в плазме после перорального приема достигается через 60 мин, а связь с белками плазмы составляет 91-93%. Быстрый и экстенсивный метаболизм домперидона осуществляется в печени (цитохром CYP3A4) путем реакций гидроксирования и N-деалкилирования.

Принципы безопасного применения препарата Мотилиум следующие:

- при необходимости комбинации домперидона с антацидами его назначают за 15-30 мин до еды, а антациды – через 40-60 мин после еды с целью повышения биодоступности препарата Мотилиум;
- следует учитывать, что комбинация кетоконазола и домперидона приводит к удлинению интервала QT;
- при превышении дозы домперидона 30 мг/сут увеличивается риск желудочковых аритмий в возрасте >60 лет;
- не рекомендуется применять вместе с макролидами (кларитромицином, эритромицином), амиодароном, дилтиаземом и верапамилом.

Согласно рекомендации Европейского комитета по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) относительно использования домперидона (2014), его преимущества превосходят риски при назначении краткосрочных курсов (не больше 1 недели) в низких дозах для лечения тошноты и рвоты: 10 мг 3 раза в день *per os* взрослым и детям >12 лет и весом ≥35 кг.

При лечении больных с ППДС домперидон (Мотилиум) назначается в дозе 10 мг 3 раза в день за 15-30 мин до еды в течение 7 дней.



Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска у больных с НД



Рис. 2. Основные патогенетические механизмы развития ФД



Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения ФД

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, завідувача кафедрою гастроентерології Харківської медичної академії післядипломного образования;  
С.В. Глущенко

## Современные принципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита

**Диагностика и лечение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. НАСГ является причиной 5-8% трансплантаций печени, выполненных в США и в странах Европейского союза. Средняя продолжительность жизни больных с НАСГ меньше, чем в популяции: если в общей популяции печеночная патология является только 13-й ведущей причиной смерти, то в структуре смертности пациентов с НАСГ она занимает 3-е место [1, 2]. В настоящее время НАСГ считается одной из самых частых причин повышения печеночных тестов без наличия клинических симптомов [3]. Согласно эпидемиологическим данным заболеваемость НАСГ увеличивается пропорционально частоте случаев метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, ожирения.**



Т.Д. Звягинцева

В последние годы появляется все больше данных о том, что значительную роль в развитии и прогрессировании НАСГ играют повреждение и дисфункция митохондрий [4, 5]. Основными биохимическими процессами, имеющими отношение к энергетическому обмену и происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса),  $\beta$ -окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. Каждый из указанных процессов может нарушаться и быть причиной митохондриальной недостаточности [6]. Нарушение митохондриального  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот (СЖК) вызывает микровезикулярный стеатоз, в результате чего незатерифицированные жирные кислоты аккумулируются в печени и этерифицируются в триглицериды (ТГ), которые накапливаются в гепатоцитах в виде вкраплений [7]. Формирование стеатоза печени приводит к увеличению циркулирующего пула незатерифицированных жирных кислот, которые способны вызвать как дисфункцию (липотоксичность), так и гибель (липоапоптоз) гепатоцитов [8-10]. Ключевую роль в транспорте жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий и образовании кофермента А играет L-карнитин [11]. Нарушение обмена L-карнитина приводит к возникновению митохондриальной дисфункции, что, в свою очередь, ведет к недостаточности энергообеспечения клеток печени, нарушению обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения вплоть до гибели клетки. В то же время не исключено, что фиброгенное действие стеатоза опосредовано и через другие механизмы. В недавних исследованиях было показано, что у мышей с дефектом цистатион- $\beta$ -синтазы, который сопровождается гипергомоцистеинемией, возникает дисрегуляция генов, вовлеченных в обмен липидов в печени, что приводит к стеатозу и фиброзу печени [12, 13].

Несмотря на значительные достижения в изучении этиологии и патогенеза НАСГ, его лечение является сложной и не до конца решенной проблемой. Одним из путей решения этой задачи является использование комбинированных препаратов, направленных на основные звенья патогенеза. Поскольку развитие заболевания связано с метаболическими нарушениями, целью лечения является их устранение или значительное уменьшение негативного воздействия [14].

Препараты, которые используются в комплексной терапии НАСГ, должны обладать не только противовоспалительным, антиоксидантным, гиполлипидемическим, гепатопротекторным действием, но и иметь антифибротическую активность, устранять карнитиновый дефицит и гипергомоцистеинемии [15-17]. Всем этим требованиям соответствует препарат Гепадиф<sup>®</sup>, который в своем составе содержит карнитина оротат, антиоксидантную фракцию экстракта печени, витамины В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, аденин.

За счет входящего в состав L-карнитина препарат Гепадиф<sup>®</sup> устраняет карнитиновый дефицит. Благодаря расщеплению длинноцепочечных жирных кислот и усилению транспорта ТГ из печени препарат Гепадиф<sup>®</sup> уменьшает жировую

инфильтрацию печеночной ткани, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов, нормализует окислительно-восстановительные процессы в митохондриях, оказывает регенеративное и пролиферативное действие на гепатоциты. При этом рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что L-карнитин снижает уровень амиака при печеночной энцефалопатии у больных, поэтому способствует быстрой редукции астеноневротического синдрома [18]. Антиоксидантная фракция экстракта печени содержит комплекс аминокислот, пептидов и антиоксидантов, которые оказывают детоксикационный эффект, нейтрализуют действие эндо- и экзотоксинов, усиливают аутодетоксикационные свойства гепатоцитов. Входящие в состав препарата Гепадиф<sup>®</sup> витамины группы В активируют углеводный и липидный обмен, устраняют гипергомоцистеинемии, участвуют в регуляции обмена метионина, холина, креатинина и нуклеиновых кислот. Кроме того, препарат содержит аденин, который входит в состав ДНК и РНК, а также участвует в синтезе АТФ.

Таким образом, Гепадиф<sup>®</sup> – это полифункциональный гепатопротектор, каждый из компонентов которого оказывает действие на различные звенья патогенеза НАСГ.

**Цель работы:** изучить в динамике уровни L-карнитина, гомоцистеина (ГЦ) и провоспалительных цитокинов у больных НАСГ под влиянием терапии препаратом Гепадиф<sup>®</sup>.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 40 больных, у которых был диагностирован НАСГ в возрасте от 23 до 67 лет, средний возраст составлял  $47,88 \pm 11,48$  года. Среди них было 22 (55%) женщины и 18 (45%) мужчин.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (УЗИ) и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотоксичных веществ в анамнезе. Уровень ГЦ определяли в сыворотке крови методом ИФА (с использованием набора Axis-Shield, Великобритания). Показатели фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли методом ИФА в сыворотке крови.

Всем больным была назначена комплексная терапия с включением препарата Гепадиф<sup>®</sup> в дозировке 2 капсулы 3 раза в сутки, курс лечения составил 1 мес.

Об эффективности применяемой схемы судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, липидного профиля), уровней L-карнитина и ГЦ, ФНО и ИЛ-6 в сыворотке крови.

### Результаты и обсуждение

На момент госпитализации у всех пациентов было выявлено преобладание диспепсических жалоб. Дискомфорт и тяжесть в правом подреберье беспокоили 38 (95%) больных,

тошноту отмечали 35 (87,5%) пациентов, снижение аппетита – 26 (65%), метеоризм и отрыжку воздухом – 13 (32,5%) больных. Болевой синдром у 20 (50%) пациентов носил периодический характер, постоянную ноющую боль отмечали 9 (22,5%) больных. Во всех случаях боль локализовалась в правом подреберье.

Астеновегетативный синдром характеризовался снижением работоспособности у 31 (77,5%) больного, нарушением сна – у 29 (72,5%), быстрой утомляемостью – у 26 (65%) пациентов. Общую слабость и раздражительность отмечали 19 (47,5%) больных. При объективном осмотре наблюдалось увеличение печени у 39 (97,5%) больных, болезненность в правом подреберье отмечалась у 35 (87,5%), вздутие живота имели 17 (42,5%) пациентов.

Анализируя изменения печени, по данным УЗИ выявлено, что у подавляющего числа пациентов имел место стеатоз печени 3 ст. – 19 (47,5%), стеатоз 2 ст. – у 16 (40%) больных и лишь у 5 (12,5%) пациентов был обнаружен легкий (1 ст.) стеатоз печени. Увеличение печени на 1-2 см было диагностировано у 18 (45%) больных, на 2-3 см – у 11 (27,5%) пациентов, увеличение размеров органа <1 см – у 10 (25%) больных и поражение печени без изменения ее размеров наблюдалось у 1 (2,5%) пациента. Диффузные изменения печени были выявлены у большинства обследованных – 39 (97,5%), очаговый стеатоз – у 1 (2,5%) больного.

Средние значения показателей биохимического анализа крови, отражающих функциональное состояние печени (уровень общего белка и его фракций, уровень общего билирубина и его фракций, ЩФ, тимоловая проба, данные коагулограммы), не превышали норму.

У всех больных с НАСГ выявлен синдром цитолиза: повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови – АЛТ  $103,5 \pm 7,25$  Ед ( $p < 0,001$ ); АСТ  $96 \pm 6,37$  Ед ( $p < 0,001$ ). Дислипидемия имела место у всех пациентов, наблюдалась гиперхолестеринемия –  $5,9 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), повышение уровня  $\beta$ -ЛП  $65,0 \pm 3,34$  Ед ( $p < 0,001$ ), ТГ  $1,88 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ЛПНП  $4,4 \pm 0,25$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ЛПОНП  $0,43 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), коэффициент атерогенности составлял  $4,55 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Уровень ЛПВП был достоверно снижен до  $0,82 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

У всех обследованных была выявлена карнитинная недостаточность – уровень L-карнитина составлял  $14,5$  мкмоль/л ( $P_{25} = 13,1$ ;  $P_{75} = 15,7$ ;  $p < 0,001$ ). Гипергомоцистеинемия наблюдалась у всех больных ( $31,25$  мкмоль/л  $P_{25} = 29,67$ ;  $P_{75} = 35,12$ ;  $p < 0,001$ ).

При определении у пациентов показателей провоспалительных цитокинов было выявлено повышение показателя ФНО ( $8,5$  пг/мл  $P_{25} = 7,97$ ;  $P_{75} = 9,0$ ;  $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 ( $19,66$  пг/мл  $P_{25} = 18,74$ ;  $P_{75} = 21,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Улучшение общего состояния отмечалось на 4-5-й день от начала лечения. После проведенного лечения у всех больных отмечалось уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация самочувствия: постоянная боль

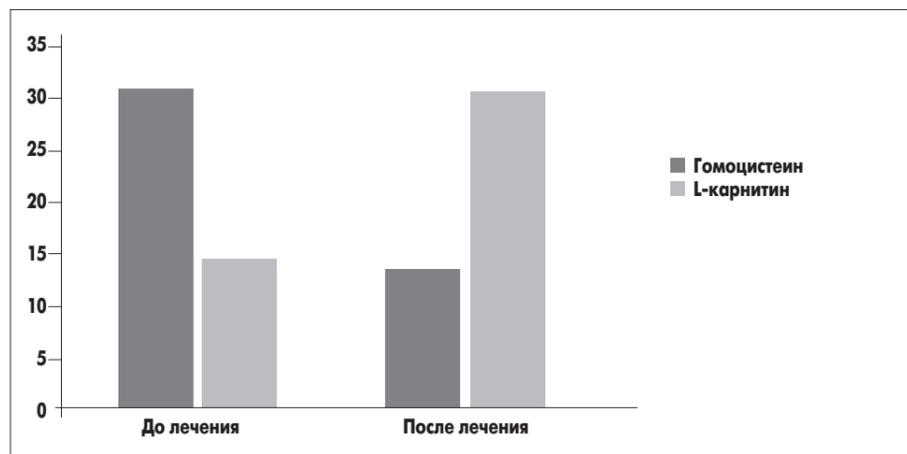


Рис. 1. Уровень ГЦ и L-карнитина в сыворотке крови пациентов после проведенного лечения (мкмоль/л)

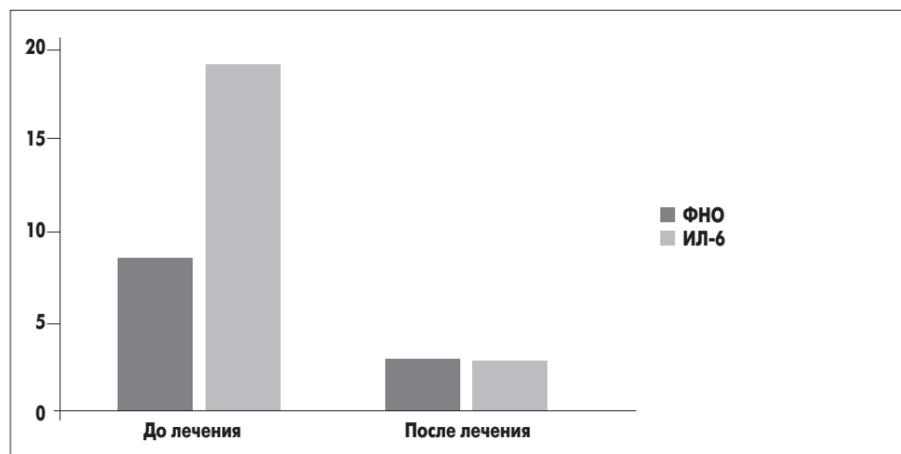


Рис. 2. Уровень ФНО и ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов после проведенного лечения (пг/мл)

не беспокоила ни одного пациента, периодическая ноющая боль отмечалась у 1 (2,5%) пациента. Все случаи появления боли были связаны с нарушением диеты. У всех больных значительно уменьшились проявления диспепсического синдрома: полностью исчезли тошнота, отрыжка воздухом, метеоризм, нормализовался аппетит. У 2 (2,5%) пациентов отмечались периодический дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, которые также были связаны с нарушением диеты и физической нагрузкой. Ни у одного пациента при объективном осмотре не было отмечено вздутия живота и болезненности в правом подреберье. Однако некоторое увеличение печени сохранялось у 2 (5%) больных, у которых в начале лечения было зафиксировано увеличение печени до 3 см с наличием диффузного стеатоза 3 ст. После проведенной терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Достоверно снизилась активность цитолитических ферментов печени ( $p < 0,001$ ) в сравнении с исходной. Показатель АЛТ составлял  $31,19 \pm 2,16$  Ед, АСТ –  $29,8 \pm 2,03$  Ед (табл.). Показатели липидного обмена у всех пациентов после проведения комплексной терапии были достоверно ниже, чем до лечения. ОХ составил  $4,31 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ),  $\beta$ -ЛП –  $44,6 \pm 3,18$  Ед ( $p < 0,001$ ), ТГ –  $1,01 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ЛПНП –  $2,34 \pm 0,24$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ЛПОНП –  $0,29 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), коэффициент атерогенности –  $2,24 \pm 0,44$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Уровень ЛПВП при повторном определении достоверно повысился в сравнении с показателем до лечения ( $2,41 \pm 0,24$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Нормализация маркеров синдрома цитолиза и липидного профиля свидетельствует об уменьшении паренхиматозного воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения, а также о стабилизации липидного обмена. Полученные данные подтверждаются зарубежными исследованиями о роли L-карнитина в активизации распада жиров, стимуляции окисления и транспорте жирных кислот в митохондрии, уменьшении накопления жира в тканях [19]. Кроме того, L-карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП в крови [20], а входящая в состав препарата антиоксидантная фракция экстракта печени обладает дополнительным мембраностабилизирующим действием.

Таблица. Биохимические показатели сыворотки крови до и после терапии

Показатели	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед	103,5±7,25	31,19±2,16*
АСТ, Ед	96,0±6,37	29,8±2,03*
ОХ, ммоль/л	5,9±0,14	4,31±0,15*
$\beta$ -ЛП, Ед	65,0±3,34	44,6±3,18*
ТГ, ммоль/л	1,8±0,11	1,01±0,05*
ЛПВП, ммоль/л	0,82±0,08	1,49±0,3 <sup>#</sup>
ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,25	2,34±0,24*
ЛПОНП, ммоль/л	0,43±0,06	0,29±0,07*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,55±0,4	2,41±0,24*

Примечание: \* –  $p < 0,001$  достоверность различий до и после лечения; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  достоверность различий до и после лечения.

После окончания лечения достоверно уменьшилась гипергомоцистеинемия – показатели ГЦ сыворотки крови фиксировались на уровне субнормальных значений:  $11,8$  мкмоль/л  $P_{25} - 11,0$ ;  $P_{75} - 12,8$ ; ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Полученные результаты согласуются с данными литературы о наличии тесных корреляционных связей между активностью процессов транссульфурирования, степенью гипергомоцистеинемии и обеспеченностью витаминами группы В [21–23].

Под влиянием терапии препаратом Гепадиф® у всех пациентов отмечено устранение дефицита L-карнитина. Его концентрация в сыворотке крови составила  $31,1$  мкмоль/л ( $P_{25} - 28,8$ ;  $P_{75} - 34,1$ ;  $p < 0,001$ ). Нормализация сывороточных уровней L-карнитина повышает активность карнитинацетилтрансферазы и уровень свободного кофермента А, таким образом предупреждая развитие липотоксического эффекта.

После проведенного лечения было отмечено снижение показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных НАСГ. Уровень ФНО составлял  $1,87$  пг/мл ( $P_{25} - 1,69$ ;  $P_{75} - 1,99$ ;  $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 –  $1,95$  пг/мл ( $P_{25} - 1,82$ ;  $P_{75} - 2,14$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Улучшение показателей провоспалительных цитокинов в процессе лечения свидетельствует о противовоспалительном действии препарата Гепадиф®.

Таким образом, терапия с включением препарата Гепадиф® оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, устраняет карнитинную недостаточность, способствует нормализации уровней ГЦ, имеет иммунокорригирующий и антиоксидантный эффект. Применение препарата Гепадиф® в комплексной терапии больных НАСГ является патогенетически обоснованным.

## Литература

- Sanyal A.J., Brunt E.M., Kleiner D.E. et al. Endpoints and clinical trial design for non-alcoholic steatohepatitis. – Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 344-353.
- Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J.S. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. – Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 113-121.
- Raszeja-Wyszomirska J., Lawnczak M., Marlicz W. et al. Non-alcoholic fatty liver disease – new view. Pol Merkur Lekarski. – 2008. – Vol. 24 (144). – P. 568-571.
- Анохина Г.А., Харченко Н.В. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения. – Здоровье Украины. – 2012. – № 1 (23). – С. 58-59.
- Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. Diabetes. – 2006. – Vol. 55 (suppl. 2). – P. S9-S15.
- Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T.C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease – from origin to propagation. – Clin Biochem. – 2012. – Vol. 45. – P. 610-618.
- Буеверов А.О. Многоликий стеатогепатит. – Клин. перспективы гастроэнтер., гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 3-9.
- El-Zayadi A.R. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. – World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (26). – P. 4120-4126.
- Schreuder T.C., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. – World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (16). – P. 2474-2486.
- Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. – Annu Rev Pathol. – 2010. – Vol. 5. – P.145-171.
- Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. – Hepatology – 2009. – Vol. 49. – P. 306-317.
- Robert K., Nehme J., Bourdon E. et al. Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver. – Gastroenterology. – 2005. – № 128 (5). – P. 1405-1415.
- Hamelet I., Demuth K., Paul J.L. et al. Hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta synthase deficiency induces dysregulation of genes involved in hepatic lipid homeostasis in mice. – J Hepatol. – 2007. – Vol. 46 (1). – P. 151-159.
- Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. – Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 35-42.
- Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? – Гастроентерологія. – 2013. – № 2 (48). – С. 97-106.
- Balsano C., Alisi A., Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism – Curr. Drug. Targets. – 2009. – № 10 (6). – P. 505-512.
- Hojo M., Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. – Hepatol Res. – 2011. – Vol. 41 (3). – P. 209-216.
- Malaguarna M., Vacante M., Giordano M. et al. Oral acetyl-L-carnitine therapy reduces fatigue in overt hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. – Am J Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 93. – P. 799-808.
- Chang B., Nishikawa M., Nishiguchi S., Inoue M. L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria. – Int. J. Cancer. – 2005. – Vol. 113 (5). – P. 719-729.
- Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. и др. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение. – Укр. журн. клін. та лаб. мед. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 17-24.
- Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на хронічні гепатити та цироз печінки. Зв'язок з забезпеченістю вітамінами В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> та важкістю захворювання. – Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 171-174.
- Maron A.B., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. – Annu. Rev. Med. – 2009. – № 60. – P. 39-54.
- McCully K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. – Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – № 86. – P. 1563-1568.

# ГЕПАДИФ

УНИВЕРСАЛЬНИЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР, ПРЕПАРАТ ВИБОРА  
ДЛЯ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ



В составе комплексной терапии:

- острого и хронического гепатита
- цирроза печени
- жировой дистрофии (стеатоза) печени
- интоксикации вследствие длительного приема противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов

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.

**Valartin**  
pharma

Краткая информация о медицинском применении препарата Гепадиф.  
Состав. Порошок для раствора для инъекций, флаконы. Действующие вещества: 1 флакон содержит карнитина оротата 300 мг, карнитина гидрохлорида 184,0 мг, антиоксидантной фракции экстракта печени 25,0 мг, аденозина 5,0 мг, пиридоксина гидрохлорида 25,0 мг, цианокобаламина 0,25 мг.  
Капсулы. Действующие вещества: 1 капсула содержит карнитина оротата 150 мг, антиоксидантной фракции экстракта печени 12,5 мг, пиридоксина гидрохлорида 25,0 мг, цианокобаламина 0,125 мг, аденина гидрохлорида 2,5 мг, рибофлавина 0,5 мг.  
Показания. В составе комплексной терапии: острого и хрониче-

ского гепатита, цирроза печени; жировой дистрофии печени (стеатоз печени); алкогольного поражения печени; интоксикации вследствие длительного приема противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов.  
Противопоказания. Индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата. Нефритизис, эритремия, эритроцитоз, тромбоз, тромбоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.  
Побочные эффекты. Обычно препарат переносится хорошо. Возможны головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, диспепсия, боль и дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, запор.

Особые указания. Применять с осторожностью у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, при тяжелых заболеваниях сердца и почек, новообразованиях.  
Информация приведена сокращенно, полный текст см. в инструкции по медицинскому применению препарата.  
Отпускается по рецепту врача.  
Рс. № UA/5324/02/01, Рс. № UA/5324/01/01  
Производитель: Celltrion Pharm. Inc., Seoul, Korea.  
За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», г. Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф.96.

Д.О. Лабудзинский, лаборатория медицинской биохимии Института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев;  
 Д.И. Гавриленко, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь; Е.М. Бака, Больница для ученых НАН Украины, г. Киев;  
 Э.Г. Манжалий, к. мед. н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев



# Подход к терминальной стадии заболевания печени как к многогранной проблеме

По материалам конференции Европейской ассоциации по изучению печени (EASL)

**25-27 сентября 2015 года в г. Глазго (Великобритания) состоялась конференция Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), посвященная комплексному подходу к ведению пациентов с заболеваниями печени в терминальной стадии (Addressing end-stage liver disease – A multifaceted challenge). В работе конференции приняли участие делегаты из разных стран Европы и Америки. Ведущие гепатологи выступили с докладами на темы диагностики, тактики ведения и лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени в терминальной стадии.**

Определение «заболевание печени терминальной стадии» (End-Stage Liver Disease – ESLD), как правило, используют для обозначения конечной фазы любого прогрессирующего хронического заболевания печени, когда происходят глубокие нарушения функций органа, и пациенты подвержены высокому риску смерти в течение короткого периода времени. Понятие ESLD создано по аналогии с термином «заболевание почек терминальной стадии» (End-Stage Kidney Disease – ESKD), используемым для определения последней стадии хронической болезни почек, когда они не способны выполнять свои функции, в результате чего показано применение методов заместительной почечной терапии.

Исследование CANONIC показало, что клиническое течение цирроза печени (ЦП) заметно отличается от заболеваний, приводящих к ESKD. В то время как диабет и гипертония приводят к развитию ESKD относительно медленно и предсказуемо, ESLD при циррозе печени, который является основной его причиной, может наступить быстро и неожиданно. ESLD может развиваться в течение нескольких дней у пациентов с относительно сохраненной функцией печени (компенсированный цирроз). У больных с декомпенсированным циррозом ESLD также может развиваться в острой, молниеносной форме. Еще одним важным отличием между ESLD и ESKD является то, что при ESKD почечная недостаточность и ее последствия являются основными клиническими проявлениями, тогда как при ESLD происходят повреждения не только печени, но и других органов (мозга, почек, надпочечников, органов сердечно-сосудистой системы).

Профессор Vicente Arroyo (Испания) в своем докладе рассказал о значимости термина «острая печеночная недостаточность на фоне хронической печеночной недостаточности» (Acute-on-Chronic Liver Failure – ACLF), у которого в последнее время появляется все больше сторонников по сравнению с термином «терминальная стадия хронического заболевания печени» (ESCLD), так как он точнее определяет характеристики синдрома, что подтверждается данными исследования CANONIC. Профессор также отметил три основные характеристики ACLF:

- острая декомпенсация цирроза (асцит, энцефалопатия, кровотечения, инфекции);
- нарушение функций органа/органов (печень, почки, мозг, коагуляция, кровообращение, дыхание);
- высокая вероятность смерти в краткосрочной перспективе.

Для оценки полиорганной недостаточности используют балльную шкалу последовательной оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score) и балльную шкалу оценки органной недостаточности (Chronic Liver Failure Consortium – Organ Failure score – CLIF-C OFs).

Смертность 1389 пациентов, включенных в исследование CANONIC, была связана с наличием органной недостаточности и количеством пораженных органов. Больные циррозом печени на основании наличия органной недостаточности и количества пораженных органов могут быть разделены на группы с различным прогнозом (острая декомпенсация и ACLF 1, 2 или 3). Распространенность ACLF у пациентов, доставленных в больницу с декомпенсированным циррозом, составила 30% (20% при поступлении и 10% во время госпитализации), а общая частота смертности в течение 28 дней – 33%. В частности, у пациентов без ACLF и с ACLF 1, 2 и 3 – 1,9; 22, 32 и 73% соответственно.

ACLF часто развивается в результате провоцирующего события: бактериальной инфекции (33%), активного алкоголизма (25%) и других факторов (8%). Однако у значительной части пациентов (45%) ACLF развивается при отсутствии определенного триггера. Смертность отмечалась у пациентов как

при наличии, так и при отсутствии провоцирующих событий. Это показало, что прогноз ACLF зависит от других факторов, таких как клиническое течение органной недостаточности и количество пораженных органов.

Традиционное убеждение, что ACLF является заключительным этапом в развитии декомпенсированного цирроза, не было подтверждено в исследовании CANONIC. Почти половина пациентов не имели в анамнезе декомпенсации или же первый случай острой декомпенсации произошел у них в течение 3 мес до развития ACLF. Примечательно, что пациенты без декомпенсированного цирроза имели самую тяжелую форму ACLF. Течение ACLF очень динамично, только у одной трети пациентов состояние не изменяется во время госпитализации. В большинстве случаев ACLF отмечается его улучшение (50%) или ухудшение (20%).

ACLF является следствием системного воспаления. Об этом свидетельствуют более высокие уровни лейкоцитов и сыровоточного С-реактивного белка, которые наблюдались у пациентов во время



исследования CANONIC. Данный факт подтверждается и повышением уровня лейкоцитов и СРБ по мере увеличения степени ACLF.

Профессор F. Durand (Франция) выступил с докладом «Многогранные проявления терминальной стадии заболевания печени: каковы приоритеты?». Он затронул проблемы, связанные с трансплантацией печени (ТП). Специалист отметил, что прогнозирование исхода у пациентов, ожидающих или уже перенесших ТП, с помощью балльной шкалы MELD (Model For End-Stage Liver Disease) является неточным. Более информативны расширенные шкалы для пациентов отделения интенсивной терапии, например адаптированная шкала CLIF-SOFA.

Профессор G. Garcia-Tsao из Йельского университета (США) осветила в своем докладе вопросы профилактики бактериальных инфекций при циррозе печени, которые являются основным его осложнением. У пациентов с компенсированным ЦП бактериальные инфекции часто приводят к декомпенсации заболевания (варикозное кровотечение, печеночная энцефалопатия) и полиорганной недостаточности. Они приводят

к увеличению госпитальной смертности в 4-5 раз. Риск развития бактериальных инфекций повышен у пациентов с декомпенсированным ЦП, желудочно-кишечным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, низким уровнем белка асцитической жидкости (АЖ) и предшествующим эпизодом спонтанного бактериального перитонита (СБП). Наиболее частыми являются так называемые спонтанные инфекции (СБП и/или бактериемия), инфекции мочевыводящих путей и кожи/мягких тканей.

Основной стратегией в группе риска является профилактическое использование антибиотиков. Так, например, применение норфлоксацина позволяет модифицировать микробиом с целью подавления роста грамотрицательных бактерий, в результате чего наблюдается преобладание анаэробов. Такой способ получил название «селективная кишечная деконтаминация».

Выступление профессора G. Garcia-Tsao было разделено на несколько блоков.

## 1. Профилактика антибиотиками предотвращает бактериальные инфекции.

В отношении следующих трех клинических состояний имеются доказательства, что профилактика антибиотиками предотвращает бактериальные инфекции при ЦП:

а) желудочно-кишечное кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Метаанализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что краткосрочное использование селективной кишечной деконтаминации уменьшает количество бактериальных инфекций в стационаре с 45 до 14%. Внутривенный цефтриаксон (несколько нарушая концепцию селективной кишечной деконтаминации) оказался более эффективным, чем пероральный норфлоксацин у пациентов с прогрессирующим ЦП. В то же время недавно проведенное ретроспективное исследование продемонстрировало, что у пациентов с ЦП класса тяжести А (по Child-Pugh) частота инфекций низкая, в связи с чем профилактика антибиотиками не влияла на выживаемость;

б) предшествующий эпизод СБП. В РКИ вероятность рецидива СБП в течение 1 года составила 68% в группе плацебо и была значительно ниже (20%) в группе пациентов, принимающих норфлоксацин;

в) низкий уровень белка АЖ (<10 или <15 г/л). Данная группа пациентов имеет более высокий уровень СБП. Следует отметить, что у большинства пациентов с ЦП и асцитом наблюдается низкий уровень белка АЖ. Два РКИ, в которых этот показатель использовался как единственный фактор риска, продемонстрировали незначительное уменьшение частоты первого эпизода СБП в течение года (12% против 2%). При этом после объединения данных двух исследований было выявлено, что влияние этого показателя на смертность пациентов отсутствовало. При рандомизации с использованием дополнительных факторов риска (низкий уровень белка АЖ и прогрессирующий ЦП) была обнаружена более высокая вероятность первого эпизода СБП в течение года (61%) в группе плацебо и значительно более низкая среди пациентов, получавших норфлоксацин перорально (7%).

## 2. Профилактика антибиотиками предотвращает другие осложнения ЦП и уменьшает смертность.

Профилактика антибиотиками помимо бактериальных инфекций предотвращает ранние рецидивы варикозного кровотечения и развитие гепаторенального синдрома (ГРС), а также уменьшает смертность в группе пациентов с ЦП. Таким образом, подтверждается факт, что бактериальная транслокация вовлечена в патогенез не только инфекций, но и других осложнений ЦП.

## 3. Профилактика антибиотиками связана с селекцией полирезистентных бактерий и инфекций, вызванных C. difficile.

Частота инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, повышена у пациентов с ЦП в связи с недавним или частым использованием антибиотиков. РКИ с использованием

первичной профилактики продемонстрировали уменьшение количества эпизодов СБП и ГРС в группе норфлоксацина. В то же время по общей частоте инфекций группы норфлоксацина и плацебо фактически не различались при закономерно более высокой распространенности в первой группе хинолон-устойчивых штаммов. В случае инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, увеличивается риск септического шока, острого повреждения почек и летального исхода у пациентов с ЦП как до трансплантации, так и после. Количество инфекций, ассоциированных с *C. difficile*, увеличивается в группе пациентов с ЦП после использования антибиотиков, что является главным фактором риска. У госпитализированных пациентов данной группы наблюдается более высокая смертность и увеличение длительности госпитализации.

Профессор G. Garcia-Tsao подчеркнула, что антибиотики с профилактической целью рекомендуются назначать только ограниченной группе пациентов с самым высоким риском инфекции после оценки всех рисков и преимуществ.

#### 4. Кому рекомендована профилактика антибиотиками?

1. Согласно недавним рекомендациям Baveno VI профилактика антибиотиками должна быть назначена при госпитализации пациентам с ЦП и желудочно-кишечным кровотечением из верхних отделов ЖКТ. Внутривенное введение цефтриаксона в дозе 1 г/сут следует рассматривать у пациентов с прогрессирующим ЦП, пребывающих в стационаре с высокой распространенностью фторхинолон-устойчивых бактериальных инфекций, и у пациентов, получавших предшествующую профилактику фторхинолонами.

2. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и EASL рекомендуют проводить вторичную профилактику СБП у пациентов, переживших эпизод СБП, путем ежедневного применения норфлоксацина.

3. Первичная профилактика СБП (долгосрочный прием норфлоксацина) может быть оправдана при уровне белка АЖ <15 г/л у пациентов с нарушением функции почек (креатинин  $\geq 106,2$  мкмоль/л, азот мочевины крови  $\geq 25$  мг/% или Na сыворотки  $\leq 130$  ммоль/л) или с печеночной недостаточностью (билирубин  $\geq 51,3$  мкмоль/л). Особенно актуально это во время ожидания пациентом ТП, так как развитие инфекции может привести к выбыванию из списка ожидания.

В заключение профессор Garcia-Tsao рассказала об альтернативных методах профилактики инфекции при ЦП. Подразумевается, что это должна быть терапия, нацеленная на этапы бактериальной транслокации (избыточный бактериальный рост, кишечная проницаемость), при этом данные методы вряд ли приведут к увеличению полирезистентных штаммов: рифаксимин, пробиотики/пребиотики, желчные кислоты, прокинетики, пропранолол. Применение данных групп препаратов требует дальнейшего изучения.

На конференции обсуждались особенности лечения терминальной стадии заболеваний печени вирусной и алкогольной этиологии, а также аутоиммунного поражения органа. Пациентам с декомпенсированным ЦП, вызванным вирусом гепатита В (HBV), рекомендуется долгосрочная супрессивная противовирусная терапия независимо от уровня ДНК HBV с целью предотвращения внезапных обострений гепатита. Было показано, что у этих пациентов может происходить значительное клиническое улучшение при приеме нуклеозидов или аналогов нуклеотидов (NAS), благодаря чему иногда удается избежать трансплантации. Если пациенту проводится ТП, лечение аналогами нуклеотидов снижает риск рецидива HBV-инфицирования трансплантата. В течение последних двух лет различные схемы базинтерфероновой терапии вирусного гепатита С (ВГС) были одобрены для использования у пациентов с компенсированным ЦП. Безопасность и эффективность комбинации противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) позволяет результативно лечить даже пациентов на более поздних стадиях заболевания, когда схемы на основе ИФН имеют ограниченную эффективность.

Arndt Vogt (Германия) посвятил свой доклад аутоиммунным заболеваниям печени. Известно, что на фоне применения иммунодепрессантов происходит предотвращение или замедление прогрессирования фиброза, а также возможно обратное развитие ЦП. Однако в целом устойчивый ответ достигается приблизительно у 20% пациентов. Долгосрочное выживание обычно связано с ранней диагностикой и эффективным лечением, как правило, с применением преднизолона и азатиоприна. У пациентов, у которых после нормализации уровня сывороточной

АЛТ происходит рецидив заболевания в течение 3 мес с повышением уровня АЛТ, чаще в течение периода наблюдения патология прогрессирует в цирроз. У некоторых пациентов процесс может иметь очень тяжелое, молниеносное течение. В таких случаях немедленное использование иммунодепрессантов может предотвратить развитие печеночной недостаточности и повысить выживаемость. Такие препараты, как мофетила микофенолат, циклоспорин А, такролимус, анти-TNF или анти-CD20 моноклональные антитела, могут быть использованы в качестве терапии второй линии в специализированных центрах.



У пациентов, не отвечающих на терапию, и у больных с терминальной стадией заболевания печени и/или гепатоцеллюлярной карциномой ТП остается единственным действенным способом лечения. При аутоиммунном гепатите (АИГ) ТП обеспечивает отличные и хорошие результаты.

Первичный билиарный цирроз – это хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, которое чаще всего развивается у женщин среднего возраста и характеризуется прогрессирующей деструкцией внутридольковых печеночных протоков с последующим развитием ЦП. В настоящее время разрабатывают новые целевые методы лечения, такие как терапия фибратами, будесонидом, обетихоловой кислотой, агонистами ядерных и мембранных рецепторов, применение которых основано на иммунологических и связанных с желчными кислотами механизмах. Однако в конечном итоге большинству пациентов с заболеваниями печени в терминальной стадии необходимо ТП.

Первичный склерозирующий холангит является прогрессирующим хроническим заболеванием печени, которое клинически проявляется холестазом и имеет неясный этиопатогенез. От момента постановки диагноза до летального исхода по причине заболевания печени или до трансплантации органа проходит от 9 до 18 лет. Сегодня отсутствует эффективная медикаментозная терапия этого заболевания, и ТП остается единственным эффективным методом.

Профессор Agustin Albillos (Испания) в своем докладе осветил вопросы развития иммунного и воспалительного ответа при циррозе. ЦП оказывает сильное негативное воздействие на иммунную систему, что приводит к цирроз-ассоциированной иммунной дисфункции (CAID). Эта концепция включает в себя два основных изменения: иммунодефицит из-за нарушенного ответа на патогены на различных уровнях иммунной системы; и системное воспаление, как следствие постоянной и неадекватной стимуляции клеток иммунной системы.

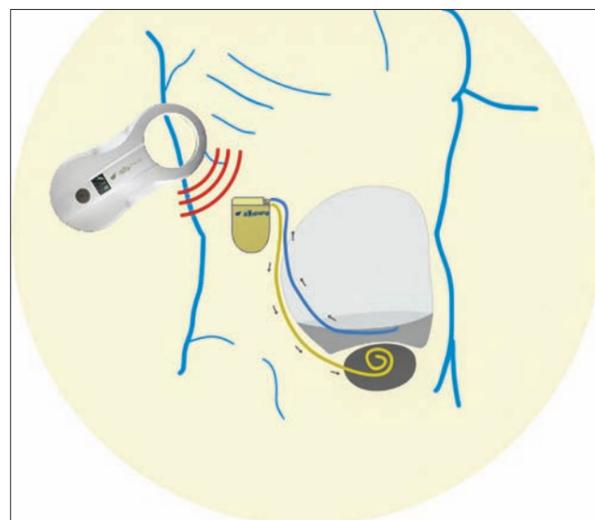


Рис. 2. Имплантируемое устройство для лечения рефрактерного асцита

Выступление профессора Rajiv Jalan (Великобритания) было посвящено проблеме ACLF – острой декомпенсации функции печени на фоне хронической печеночной недостаточности, которая характеризуется поражением как печени, так и других органов, и высоким уровнем краткосрочной смертности. Так как синдром ACLF является потенциально обратимым (рис. 1), клиническое ведение пациентов должно быть сфокусировано на выявлении и устранении провоцирующего фактора на фоне обеспечения полиорганной поддержки, нацеленной на комплекс патофизиологических проявлений.

Современные исследования сфокусированы на глубинном изучении патофизиологических основ синдрома, разработке биомаркеров и новых подходов к лечению ACLF. Лечение основного заболевания печени, печеночного и системного воспаления, модуляция клеточной смерти, использование устройств экстракорпоральной поддержки органа, специфические стратегии, замещающие его функции, а также мероприятия, уменьшающие бактериальную транслокацию – все это потенциально новые методы лечения ACLF. Признание ACLF как клинического и патофизиологического самостоятельного синдрома с определенными диагностическими и прогностическими критериями является стимулом для разработки и исследования новых методик ведения и терапевтических вмешательств у пациентов с ACLF.

На конференции также были подняты вопросы о тактике ведения пациентов с острыми желудочно-кишечными кровотечениями, энцефалопатией, асцитом, нарушениями гемостаза. Особый интерес привлек доклад о тактике ведения пациентов с рефрактерным асцитом. Была представлена инновационная методика (рис. 2) с использованием имплантируемого и программируемого устройства alfa pump, а также 3 отдельных исследования с использованием данного устройства.

Результаты одного из исследований, оценивающих влияние нового устройства на гемодинамические и нутритивные параметры в небольшой группе пациентов с рефрактерным асцитом на фоне прогрессирующего хронического заболевания печени, продемонстрировали, что использование alfa pump является безопасным и эффективным методом лечения данного осложнения и улучшает нутритивный статус больных. Наблюдаемые незначительные колебания уровня креатинина и ренина в группе испытуемых были связаны с относительным уменьшением уровня альбумина сыворотки. В последующих исследованиях должна быть оценена необходимость использования альбумина у пациентов с имплантированным alfa pump.

В настоящее время проходит еще одно исследование, результатов которого специалисты ожидают с нетерпением, так как оно является первым рандомизированным исследованием с использованием alfa pump при ведении пациентов с рефрактерным асцитом.

Целью третьей представленной работы по изучению alfa pump было определение безопасности использования данного устройства у пациентов с ЦП и рефрактерным асцитом. В исследовании было установлено, что количество парацентезов и объем эвакуируемой асцитической жидкости значительно уменьшается после имплантации alfa pump. Синтетическая функция печени, оцениваемая по альбумину, сохранялась неизменной в течение первых 18 мес после имплантации alfa pump.

На конференции также было представлено ретроспективное исследование, проведенное в Республике Беларусь, в котором сопоставлялись данные морфологического исследования почек у умерших пациентов с ЦП, имевших прижизненные клинические данные, характеризующие почечную недостаточность.

Как было указано в выступлении профессора F. Durand, существуют данные о положительных результатах ТП даже у пациентов, получавших почечную заместительную терапию. Однако прогноз выживаемости зависит от формы повреждения почек – функционального (например, ГРС) или структурного (например, острый тубулярный некроз – ОТН). Для изучения факторов риска и оценки распространенности вариантов повреждения почек у умерших стационарных пациентов с ЦП был выполнен ретроспективный анализ 142 медицинских карт за 2008–2010 гг., а также 70 секционных случаев по данным архива службы медицинских судебных экспертиз.

Как показал анализ посмертного морфологического исследования, в 96 случаях (45,3%; 95% доверительный интервал (ДИ) 38,5–52,3) имел место ОТН: у 70 (49,3%; 95% ДИ 40,8–57,8) пациентов, умерших в стационаре, и 26 (37,1%; 95% ДИ 25,9–49,5) амбулаторных. Такие результаты демонстрируют высокую распространенность среди умерших пациентов с ЦП именно варианта структурного повреждения почек.

Особого внимания заслуживают стационарные случаи (n=142). Так, из 70 случаев ОТН, обнаруженных на аутопсии, в 54 (77%) у пациентов при жизни был диагностирован ГРС, в 11 (16%) – хронический пиелонефрит или интерстициальный

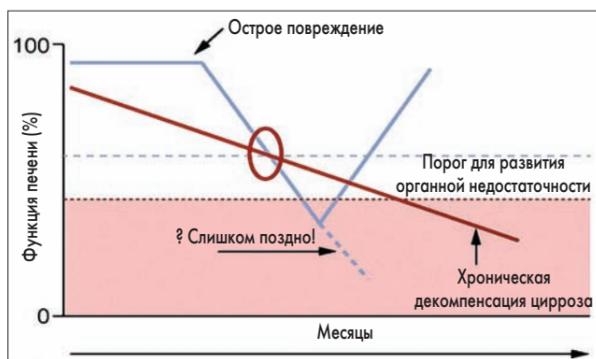


Рис. 1. Графическое представление клинической концепции острой печеночной недостаточности на фоне хронической печеночной недостаточности (R. Jalan et al., 2012)

Продолжение на стр. 46

**Д.О. Лабудзинский**, лаборатория медицинской биохимии Института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев;  
**Д.И. Гавриленко**, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;  
**Е.М. Бака**, Больница для ученых НАН Украины, г. Киев;  
**Э.Г. Манжалий**, к. мед. н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Подход к терминальной стадии заболевания печени как к многогранной проблеме

Продолжение. Начало на стр. 44

нефрит. Установлено, что у 5 (7%) пациентов с ОТН в результате проведения биохимического исследования крови нарушения азотовыделительной функции почек не были обнаружены, что, возможно, обусловлено степенью и распространенностью ОТН. Фактически такая ситуация отражает интерпретацию азотемии при отсутствии данных морфологического исследования почек, то есть клинически, в соответствии с большими критериями Международного клуба асциты, был установлен диагноз ГРС, а морфологически – обнаружен ОТН. Выяснение причины острого повреждения почек является важным условием, определяющим тактику лечения. Полученные данные подтверждают распространенность ОТН и сложность его прижизненного отличия от ГРС. По этой причине последующие исследования должны быть нацелены на валидацию методов неинвазивной диагностики ОТН у пациентов с ЦП.

Было установлено, что у стационарных пациентов с ЦП шансы развития острого тубулярного некроза увеличиваются в 5,3 раза (95% ДИ 2,52-10,93,  $p=0,001$ ) при инфекционных осложнениях и в 6,6 раз (95% ДИ 2,97-14,59,  $p=0,001$ ) при наличии пневмонии. Пациенты группы с ОТН дольше находились в стационаре до развития летального исхода по сравнению с пациентами без ОТН ( $p=0,044$ ). У амбулаторных пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями вероятность развития ОТН повышена в 4 раза (95% ДИ 1,4-11,3,  $p=0,008$ ).

Следует также отметить, что на конференции прозвучали несколько интересных лекций, посвященных фундаментальным исследованиям причин возникновения ESLD и подходов к его лечению. Большие перспективы демонстрируют исследования клеточной терапии заболеваний печени. По словам профессора Эдинбургского университета Стюарта Форбса, особый интерес представляет использование стволовых клеток различного происхождения.

Хорошие результаты продемонстрировала терапия эмбриональными гепатоцитами. Трансплантация этих клеток крысам с деструктивными изменениями печени показала не только антифибротические эффекты, но и тенденцию к регенерации печеночной паренхимы. Не исключено, что такого рода эмбриональные клеточные трансплантаты будут иметь значительно меньшие иммуногенные свойства по сравнению с гепатоцитами взрослых доноров. Исследования в этом направлении продолжаются. Однако, несмотря на многообещающие перспективы такой терапии, существует этический вопрос использования эмбриологического биоматериала для клинической практики, поэтому говорить об активном развитии данного направления рано.

Другим типом клеток, который привлек внимание исследователей, стали прогениторные гепатоциты (ПГ). В отличие от эмбриональных гепатоцитов они присутствуют в печени сформированного организма ввиду своей плюрипотентной природы ПГ способны давать начало как эпителиальным клеткам желчных каналов, так и собственно гепатоцитам. При этом пролиферация ПГ, которые участвуют в естественном ремоделировании ткани печени, значительно усиливается в состоянии ESLD. Профессор Форбс отметил, что популяции ПГ, в особенности Foxl1, способны значительно повышать восстановительный потенциал печени, выступая источником регенерационных эквивалентов как печеночной паренхимы, так и желчных канальцев при заболеваниях печени различной этиологии. Более того, недавно была выделена Lgr5+ популя-

#EASLteam



ция ПГ, обладающая высоким клоногенным потенциалом. В экспериментах на мышах была показана возможность выращивания из клеток этой популяции органоподобных узелков, которые при трансплантации больному животному в разы повышали регенерацию поврежденной печени или приводили даже к полному восстановлению функций органа. В связи с этим возникает риторический вопрос: насколько наработки на животных моделях могут быть в будущем применимы в клинической практике? Не менее многообещающими, по словам профессора Форбса, стали результаты исследования терапевтического применения эмбриональных (ЭСК) и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ПСК). Во время экспериментов на животных и в моделях *in vivo* путем стимуляции ЭСК и ПСК рядом веществ удалось дифференцировать их в гепатоцитоподобные клетки (ГПК), которые являются ценнейшим материалом для терапии ESLD. В перспективе возможно использование такого типа клеток для получения 3D-культуры и последующего выращивания искусственной печени. Такой орган или ткань будут практически лишены иммуногенности, что снимет потребность в скрупулезном подборе донорского материала по целому ряду признаков.

Использование стволовых клеток для лечения ESLD не безальтернативно. Как отметил докладчик, также возможна трансплантация пациентам взвеси донорских гепатоцитов. Преимуществом этого метода является высокая продуктивность донорского материала при изоляции гепатоцитов, возможность его криоконсервации и использования даже в течение нескольких лет. Недавние эксперименты также показали возможность прямого воздействия на сохранившиеся гепатоциты (даже при очень серьезных нарушениях функции печени) путем стимуляции их усиленного деления или даже пролиферации. Кроме того, довольно многообещающей выглядит возможность репрограммирования в индуцированные гепатоциты фибробластов печени, которые при ESLD часто представлены в органе в избыточном количестве. Для всех вышеупомянутых типов клеточной терапии профессор Форбс предложил общую схему с несколькими базовыми этапами (рис. 3).

На первом этапе проводят изоляцию клеток донора, их определение/распределение и мероприятия, связанные с хранением. На втором этапе осуществляют собственно их трансплантацию и приживление. На третьем этапе происходит пролиферация приживленных клеток и их терапевтический эффект в органе.

Ученым еще предстоит изучить вопрос регулирования баланса терапевтической пролиферации трансплантатов и научиться предотвращать возникновение новообразований.

Делегатами из Украины на конференции была представлена экспериментальная работа, посвященная изучению патогенеза диабет-индуцированных повреждений печени при экспериментальном сахарном диабете у мышей и корригирующим эффектам витамина D<sub>3</sub> при его терапевтическом введении. Было показано, что при развитии сахарного диабета возникает выраженный дефицит витамина D<sub>3</sub> в организме. Так, исследования показали уменьшение содержания 25OHD<sub>3</sub> (предшественника гормонально активных форм витамина D<sub>3</sub>) в сыворотке подопытных животных более чем в 2,2 раза (37,9±2,12 нмоль/л при диабете против 81,7±4,12 нмоль/л в группе контроля). Большой дефицит витамина D<sub>3</sub> в организме коррелировал со значительным снижением экспрессии рецепторов гормонально активных форм витамина D<sub>3</sub> – VDR (в 1,7 раз) и усилением экспрессии универсального провоспалительного молекулярного транскрипционного фактора – ядерного фактора κB, в частности его субъединицы p65 (в 2,1 раза). Наряду с избыточным образованием p65 также наблюдалась гиперэкспрессия провоспалительных белков VPF и iNOS (в 1,6 и 1,3 раза соответственно), которые находятся под регуляторным действием ядерного фактора κB. Таким образом, прослеживается взаимосвязь между дефицитом витамина D<sub>3</sub> (как и его рецепторов) и интенсификацией провоспалительных процессов, как следствие диабет-зависимых изменений в печени. Гистологический анализ показал ряд нарушений печеночной микроструктуры, основными из которых являются значительное уменьшение тканевой плотности гепатоцитов, увеличение их размеров (отек и гипертрофия клеток), повышение количества атипичных ядер и амитотического индекса, существенное увеличение просвета синусоидальных гемокapилляров и центральной вены.

Продолжительное введение витамина D<sub>3</sub> полностью восполнило его диабет-опосредованный дефицит и вывело на уровень контрольных значений. Это достоверно коррелировало с частичной нормализацией экспрессии как VDR, так и провоспалительных цитокинов. Более того гистологические исследования показали статистически достоверное восстановление плотности гепатоцитов в печеночной паренхиме, уменьшение их отека и просвета синусоидных гемокapилляров. Таким образом, работа показала, что диабет-обусловленные нарушения в печени (в том числе и провоспалительные процессы) в большей мере могут быть связаны с тотальным дефицитом витамина D<sub>3</sub> в организме, а возможным механизмом нормализующего влияния терапевтического введения витамина D<sub>3</sub> может быть VDR-зависимая регуляция экспрессии целевых генов.

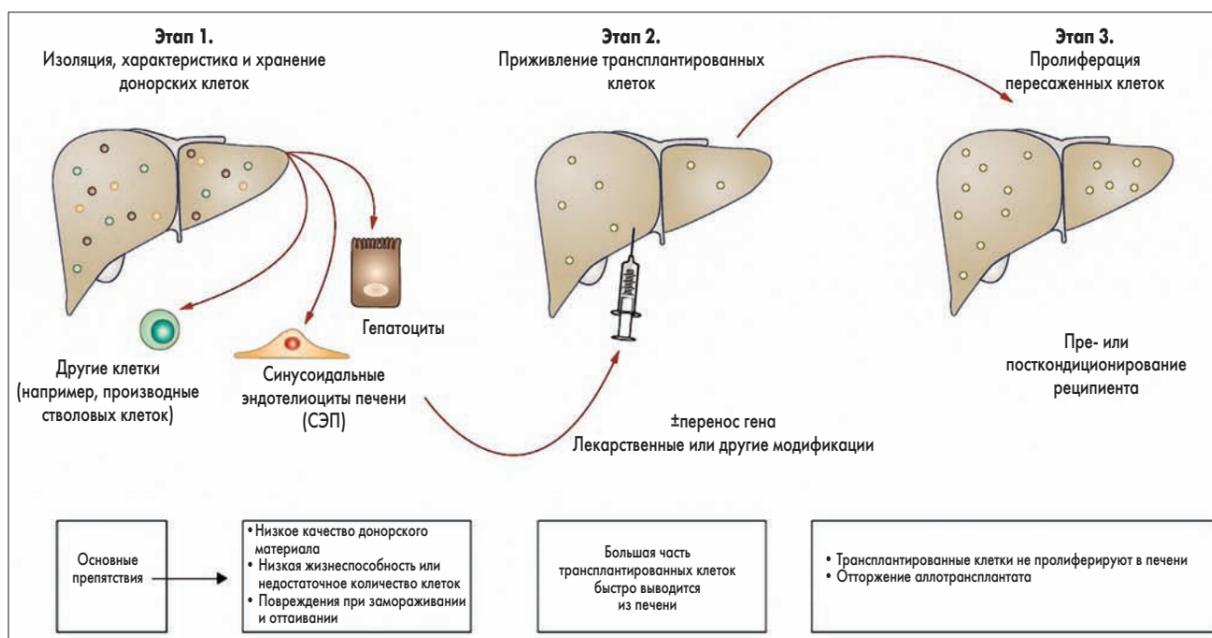


Рисунок 3. Схема основных этапов и критических моментов при клеточной терапии заболеваний печени

Г.В. Осюдло, д. мед. н., професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії

# Стравохідно-шлункові кровотечі на тлі портальної гіпертензії: терапевтична тактика

За даними Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO, 2008), смертність від епізодів гострої кровотечі (ГК) на тлі портальної гіпертензії (ПГ), незважаючи на поліпшення прогнозів за останнє десятиріччя, досі залишається високою і коливається в межах 10-30% залежно від обсягу наданої допомоги. Під поняттям «портальна гіпертензія» слід розуміти стійке підвищення тиску в басейні ворітної вени вище 12 мм рт. ст. (норма: 7-10 мм рт. ст.), зумовлене анатомічною та/або функціональною обструкцією кровотоку в системах ворітної вени, печінкових вен, нижньої порожнистої вени з подальшим формуванням колатеральних анастомозів. Кровотечі, які виникають на тлі ПГ, характеризуються тяжким перебігом і високою летальністю (40-60% при первинній кровотечі, 80-90% – при повторній).

Основними причинами виникнення кровотечі на тлі ПГ є варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС), портальна гіпертензивна гастропатія (ПГГ), судинна екстазія антрального відділу шлунку (GAVE-синдром), ектопічні варикозні вени тонкої та товстої кишки. Особливо тяжкою і важко прогнозованою вважається кровотеча з великих ВРВС, виникнення якої можливе при підвищенні градієнту печінкового венозного тиску понад 12 мм рт. ст. У пацієнтів з ВРВС частота виникнення ГК в органах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) протягом перших двох років після виявлення цирозу печінки (ЦП) становить 35%. Другими по частоті, але не менш небезпечними, вважають кровотечі на тлі ПГГ. На долю неварикозних кровотеч при ПГГ припадає більше 30% від усіх кровотеч верхніх відділів ШКТ і близько 8% при ЦП. Ендоскопічна картина слизової оболонки шлунка при ПГГ являє собою множинні невеликі полігональні виступаючі ділянки слизової оболонки, розділені ретикулярною сіткою з прожилками білуватого чи жовтуватого кольору в ділянці дна порожнини шлунка (іноді в літературі описуються як «змійна шкіра»).

GAVE-синдром, в патогенезі якого лежить формування множинних анастомозів між мікросудинним руслом слизової оболонки шлунка, зазвичай супроводжується тяжкими кровотечами. Ендоскопічно GAVE-синдром проявляється наявністю червоних плям в антральному відділі шлунка, які мають вигляд підслизових геморагій. Біопсія слизової оболонки шлунка дозволяє виявити розширення капілярів із фібриновими тромбами, фіброзно-м'язову гіперплазію і фіброгіаліоз за умови відсутності запалення.

WGO (2008) щодо ведення пацієнтів з ПГ на тлі ЦП рекомендує:

- проводити фіброгастроуденоскопію через 1-2 роки за наявності варикозно змінених вен та кожні 2-3 роки за їх відсутності;

- за наявності ВРВС і відсутності протипоказань використовувати неселективні β-блокатори (пропранолол, надолол) або ендоскопічне лігування варикозно змінених судин (EVL), якщо β-блокатори протипоказані;

- за наявності кровотечі в анамнезі використовувати неселективні β-блокатори в поєднанні з нітратами, склеротерапією або EVL.

Лікування стравохідно-шлунково-кишкової кровотечі (СШКК) має проводитись у спеціалізованих відділеннях інтенсивної терапії і включати певну послідовність дій, спрямованих на усунення усіх ланок патогенезу:

- хірургічний і/або терапевтичний гемостаз СШКК;
- медикаментозну терапію ПГ;
- лікування основного захворювання;
- профілактику печінкової енцефалопатії;
- профілактику септичних ускладнень;
- кислотосупресивну терапію.

Терапевтичний гемостаз досягається введенням препаратів вазопресину (в/в краплинно 0,4 МО/хв, упродовж 2-5 днів при ГК на тлі трансдермального застосування нітрогліцерину по 20 мг) та його синтетичного аналогу терліпресину (в/в болюсно в дозі 2 мг/год упродовж 24-48 год з переходом на 1 мг кожні 4 год, упродовж 2-5 днів при ГК). Для зменшення тиску в басейні ворітної вени вводять соматостатин та його синтетичні аналоги (вапреотид чи октреотид в/в

краплинно зі швидкістю 25-50 мкг/год упродовж 2-5 днів). Доведено, що тимчасове припинення кровотечі на тлі застосування соматостатина/октреотида відбувається у >80% пацієнтів (WGO, 2008).

Терапевтичний гемостаз передбачає проведення протишокової терапії паралельно з використанням інгібіторів фібринолізу (амінокапронової кислоти, параамінобензойної кислоти, транексамової кислоти), компонентів згортальної системи крові (вітамін К, хлористий кальцій, етамзилат), комплексних препаратів згортальної системи крові (свіжозаморожена плазма, кріопреципітат) та блокування шлункової секреції. На цьому етапі основною метою протишокового лікування є поповнення дефіциту рідкої частини крові для покращення мікроциркуляції, перфузії органів і тканин та кількісне відновлення формених елементів крові.

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез розвитку ПГ первинна профілактика має бути спрямована на зменшення градієнта тиску в басейні портальної вени. З цією метою застосовуються препарати, які зменшують судинний опір: неселективні β-блокатори (пропранолол, надолол) або α-, β-блокатор (карведілол) в індивідуально підібраній дозі до зниження частоти серцевих скорочень на 25% у стані спокою чи до 55 уд/хв. За наявності протипоказань до застосування β-блокаторів можлива їх заміна на нітрати (ізосорбід 5-мононітрат). Також застосовуються препарати, які здатні знизити об'єм циркулюючої крові: спіронолактон, фуросемід.

Всім пацієнтам з ГК із ВРВС призначають антибіотикотерапію як профілактику септичних уражень. Засобами вибору виступають препарати групи фторхінолонів (ципрофлоксацин і норфлоксацин в дозі 400 мг/добу, *per os*) та цефалоспоринів (цефтріаксон в дозі 1 г/добу, в/в упродовж 7 днів). Питання доцільності проведення антихелікобактерної терапії у період паренхіматозно-судинної декомпенсації цирозу печінки дискутабельне. Проте слід пам'ятати, що наявність збудника істотно посилює запальні явища у слизовій оболонці шлунка, сповільнюючи процеси репарації з подальшим формуванням вогнищ атрофії та кишкової метаплазії. Згідно зі світовими стандартами для лікування та профілактики рецидивів кровотечі на тлі ПГ застосовують кислотосупресивну терапію.

За даними метааналізу 2013 р., в якому оцінювали ефективність і безпечність інгібіторів протонної помпи (ІПП) і H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів у 1720 пацієнтів, встановлено перевагу ІПП щодо зменшення різних видів шлунково-кишкових кровотеч. Призначення ІПП дає змогу запобігти розчиненню утвореного тромба шляхом підтримання стабільного рН шлунку ≥6 упродовж 72 год, що досягається довшим болюсним введенням препаратів у початковій дозі 80 мг з продовженням краплинної інфузії зі швидкістю 8 мг/год. У хворих із низьким ризиком кровотечі можуть бути використані пероральні ІПП. До препаратів вибору висувається низка особливих вимог: швидка активація, висока біодоступність та відсутність гепатотоксичного ефекту. Таким вимогам відповідає сучасний і потужний препарат **Барол** (рабепразол), що на відміну від інших ІПП (омепразол, лансопразол, езомепразол), метаболізм яких здійснюється в печінці і залежить від активності системи ферментів P450 (CYP) та ізоформи CYP3A4,

метаболізується переважно неферментним шляхом. Ця властивість надає йому переваги в застосуванні у пацієнтів із скомпрометованою функцією печінки. Активація цього препарату при рН шлунку 1,2 відбувається протягом 1,3 хв, тоді як у лансопразолу та омепразолу активація займає більше 2 хв. Маючи унікальні фармакологічні властивості, рабепразол здатний до кислотопрігнічення у більш широкому діапазоні рН: 1-5 (для порівняння, при рН=5 усі ІПП, крім рабепразолу, припиняють діяти). Також слід зазначити, що рабепразол має найпотужніший прямий антихелікобактерний ефект за рахунок пригнічення рухливості бактерій. **Барол** (виробництва компанії Mega Lifesciences) – перший препарат рабепразолу в капсулах із кишковорозчинними пелетами. Перевагою такої форми випуску є захищеність від впливу шлункового соку. Препарат **Барол** біоеквівалентний оригінальному рабепразолу, добре переноситься пацієнтами і має мінімальну кількість побічних ефектів. Завдяки доступній ціні та високій якості він є препаратом вибору при лікуванні кислотозалежних захворювань.

Таким чином, гострі СШКК на тлі ПГ – одна з основних причин смертності пацієнтів із ЦП. Терапевтичний супровід пацієнта після лікування кровотечі полягає в ранньому



Г.В. Осюдло

застосуванні вазоактивних, кислотосупресивних і гепатотропних препаратів, профілактиці септичних ускладнень і печінкової енцефалопатії. Після кровотечі для попередження рецидивів пацієнти потребують терапії і довготривалого спостереження. Для зменшення ризику кровотеч з метою первинної і вторинної профілактики всім пацієнтам з ВРВС рекомендовано приймати β-блокатори. Застосування такого потужного та сучасного ІПП, як **Барол**, може суттєво зменшити ризик повторної кровотечі на тлі ПГ.

Завдяки активації протягом короткого часу рабепразол (**Барол**) забезпечує найшвидший з усіх ІПП антисекреторний ефект та має високий профіль безпеки і не вступає у клінічно значущу взаємодію з іншими лікарськими засобами, які метаболізуються ферментами системи цитохрома P450 гепатоцитів. Це дає підстави застосовувати його у складі комплексної терапії відразу після стравохідно-шлункової кровотечі (у пацієнтів з низьким ризиком рецидиву) та через 3 дні після інфузійного застосування ІПП (за високого ризику повторної кровотечі).

3

# БАРОЛ

Рабепразол натрію (капсули кишковорозчинні) 10 мг та 20 мг №30

**Потужна та швидка кислотосупресивна дія вже з перших хвилин**

**Стабільний контроль оптимального рівня рН протягом 24 годин**

## ШВИДКІСТЬ ВИРІШУЄ ВСЕ!

**ЗНОВУ в УКРАЇНІ!**

MEGA We care

Мега Лайфсайенсз Паблік Компані ЛТД

РП МОЗ України № 044467/01/01 від 01.03.2011 р.  
 РП МОЗ України № 044467/01/02 від 01.03.2011 р.  
 Інформація призначена для лікарів для використання у професійній діяльності

И.А. Анастасий, к. мед. н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев



# Значение вирусной нагрузки в оценке прогноза течения хронической HBV-инфекции и эффективности лечения



И.А. Анастасий

**С**момента открытия В. Blumberg так называемого австралийского антигена прошло полвека. За это время определена распространенность HBV-инфекции в мире, изучены механизмы взаимодействия вируса гепатита В и организма человека, создан широкий спектр специфических противовирусных препаратов. Вместе с тем лечение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) остается сложной клинической задачей.

По своей биологической природе возбудитель вирусного гепатита В – скрытый ретровирус, способный встраиваться в геном человеческих клеток. Достичь полной эрадикации вируса невозможно в связи с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (сccDNA) вируса в ядрах гепатоцитов, что может объяснять реактивацию HBV. Сохраняющаяся репликация вируса при ХГВ может ассоциироваться с прогрессированием заболевания, приводить к циррозу печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), обуславливать летальные исходы.

В долгосрочных исследованиях было показано, что кумулятивная частота развития ЦП в течение 5 лет после установления диагноза ХГВ составляет от 8 до 20%. У больных с компенсированным ЦП 5-летняя кумулятивная частота печеночной недостаточности при отсутствии терапии достигает 20%. Прогноз у пациентов с декомпенсированным ЦП, не получавших лечения, неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет 14-35%.

В последнее время во всем мире отмечается увеличение заболеваемости ГЦК, в основном за счет персистирующей HBV- и/или HCV-инфекции. Сегодня ГЦК занимает 5-е место по распространенности,

на ее долю приходится около 5% в структуре всех онкологических патологий. Заболеваемость ГЦК у пациентов с ХГВ достаточно высокая – 2-5% у лиц со сформировавшимся ЦП.

В последние десятилетия впервые была продемонстрирована роль вирусной нагрузки в прогрессировании ХГВ в цирроз и в развитии ГЦК. Так, в исследовании REVEAL-HBV и других крупномасштабных проспективных испытаниях приведены доказательства прямой корреляционной зависимости между уровнем вирусной нагрузки >2000 МЕ/мл (≈10 000 копий/мл) и риском развития ЦП и ГЦК независимо от присутствия HBeAg и активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). Более того, указанная величина вирусной нагрузки представляет собой фактор риска развития ГЦК у пациентов с ХГВ без признаков ЦП. Также установлено, что стойкое подавление репликации HBV уменьшает риск формирования резистентности к аналогам нуклеозидов и повышает вероятность HBeAg-сероконверсии.

Приведенные факты стали предпосылкой для заключения экспертов относительно ключевой роли динамического количественного исследования ДНК HBV в оценке прогноза течения хронической HBV-инфекции и эффективности лечения.

В соответствии с этим новый подход в наблюдении за больными ХГВ заключается в мониторинговании вирусной нагрузки на определенных этапах лечения, что позволяет прогнозировать его эффективность и риск развития резистентности в случае применения аналогов нуклеозидов, а также своевременно вносить изменения в схему противовирусной терапии (ПВТ).

Настоятельно рекомендуется использование количественных методов определения уровня ДНК HBV на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что обусловлено их высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким динамическим диапазоном.

Большинство современных тестов для количественного определения ДНК HBV, основанного на ПЦР в реальном времени, имеют широкий линейный диапазон измерений – от 5 до 200 МЕ/мл. Наименьшая концентрация ДНК HBV, которую можно измерить методом ПЦР в режиме реального времени, составляет 5 МЕ/мл.

Выполнить данное исследование с максимальной возможной на сегодня чувствительностью – 5 МЕ/мл – украинские пациенты могут в медицинской лаборатории «Діла».

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила международный стандарт для унификации описания концентраций ДНК HBV: данный показатель в сыворотке следует выражать в МЕ/мл, чтобы обеспечить возможность сравнения результатов. У одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же метод исследования для оценки эффективности ПВТ. Для перевода значений, выраженных в копиях/мл, в МЕ/мл показатель в копиях/мл необходимо разделить на 5 (10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл).

В настоящее время действующими рекомендациями, регламентирующими диагностику, профилактику и лечение, являются несколько международных документов, созданных с участием практикующих врачей, экспертов и организаторов здравоохранения, занимающихся данной проблемой. Среди них можно отметить рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2009), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL, 2012), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2012), ВОЗ (WHO, 2015). Как подчеркивает главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Инфекционные болезни», доктор медицинских наук, профессор О.А. Голубовская, преимущество протоколов ВОЗ в том, что они простые и рассчитаны в основном на развивающиеся страны с ограниченными ресурсами. В Украине есть прекрасные специалисты, но они не имеют оборудования и возможностей, которые доступны их европейским коллегам, а сегодня это определяет многое в медицине.

Цели лечения ХГВ заключаются в улучшении качества жизни и выживаемости пациентов посредством предотвращения прогрессирования заболевания в ЦП, его декомпенсации, предупреждения развития ГЦК и снижения летальности. Как уже упоминалось, полная эрадикация HBV – это трудновыполнимая задача. С учетом данного факта достижение поставленных целей возможно только при сочетании двух условий: стойкого подавления репликации HBV до уровня, не превышающего нижнюю границу определения ДНК HBV методом ПЦР, и улучшения гистологических изменений в печени. В идеале для HBeAg-положительных и для HBeAg-негативных пациентов конечная цель лечения – стойкое исчезновение HBsAg или HBsAg-сероконверсия, что приводит к полной и длительной ремиссии заболевания и улучшает отдаленный прогноз. Для HBeAg-положительных лиц благоприятным прогностическим фактором служит стойкая HBeAg-сероконверсия.

Лекарственные средства, применяемые в терапии хронической HBV-инфекции, можно объединить в две группы: препараты интерферона и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Показания к лечению при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале терапии оценивают три основных критерия:

- уровень ДНК HBV в сыворотке;
- активность АЛТ;
- тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV >2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы, если наблюдается умеренно либо сильно выраженный воспалительно-некротический процесс и/или по крайней мере умеренный фиброз. При наличии указанных вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ. При принятии решения о старте терапии следует учитывать также возраст, общее состояние здоровья пациента, семейный анамнез ГЦК и ЦП, внепеченочные проявления HBV-инфекции.

Подходы к определению ответа на ПВТ с помощью оценки ДНК HBV в ПЦР в режиме реального времени после проведения интерферонотерапии:

- первичный ответ оценивают через 12 недель от начала лечения: об отсутствии ответа свидетельствует снижение уровня вирусной нагрузки на <1 lg МЕ/мл (10 МЕ/мл или ≥50 копий/мл) по сравнению с исходным значением;
- вирусологический ответ определяют на 24-й неделе терапии как снижение вирусной нагрузки до уровня, не превышающего 2000 МЕ/мл;
- под серологическим ответом подразумевают HBeAg-сероконверсию у HBeAg-положительных пациентов.

Ответ на терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов:

- под отсутствием первичного ответа понимаем снижение вирусной нагрузки на <1 lg МЕ/мл (10 МЕ/мл или ≥50 копий/мл) по сравнению с исходным уровнем через 12 недель от начала лечения;
- вирусологическим ответом принято считать отрицательный результат ДНК HBV, полученный методом ПЦР в режиме реального времени на 48-й неделе лечения;
- частичный вирусологический ответ характеризуется снижением концентрации ДНК HBV на >1 lg МЕ/мл, но выявляемой методом ПЦР в режиме реального времени. Для пациентов, получающих лечение ламивудином и телбивудином, частичный вирусологический ответ оценивают на 24-й неделе терапии, а при приеме энтекавира, адефовира или тенофовира (высокий генетический барьер) – на 48-й неделе от момента начала лечения. Частичный вирусологический ответ служит аргументом в пользу пересмотра ПВТ;
- вирусологический прорыв – увеличение концентрации ДНК HBV на >1 lg МЕ/мл по сравнению с наименьшим значением данного показателя за весь период лечения. В большинстве случаев за вирусологическим прорывом следует биохимический прорыв (повышение активности АЛТ). Причинами прорыва могут быть низкая приверженность пациента к лечению и развитие резистентности к препарату;
- резистентность HBV к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов характеризуется появлением мутантных штаммов вируса, обладающих низкой чувствительностью к применяемому аналогу нуклеозидов/нуклеотидов; это основная причина отсутствия первичного ответа и возникновения вирусологического прорыва.

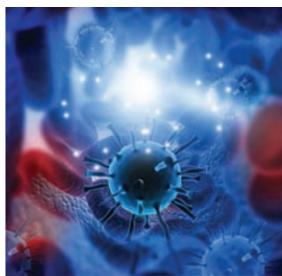
В соответствии с последними рекомендациями современный подход в терапии больных ХГВ заключается в мониторинговании вирусемии на определенных этапах лечения, что позволяет прогнозировать эффективность терапии, риск развития резистентности в случае применения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и своевременно вносить изменения в схему ПВТ.

Список литературы находится в редакции.

0 (800) 606 777  
www.dila.ua



МЛ Діла - гарантія точності та достовірності  
результатів досліджень



Кількісна оцінка рівня ДНК HBV у плазмі крові  
ОБОВ'ЯЗКОВА:

- 1 перед призначенням протівірусної терапії (впливає на вибір тактики лікування)
- 2 для моніторингу ефективності протівірусної терапії:
  - на 12-й тиждень для оцінки первинної відповіді;
  - на 24-й тиждень, 48-й тиждень лікування;
  - через 24 тиж після закінчення терапії;
  - кожні 3-6 міс протягом життя;
- 3 для моніторингу активності вірусної реплікації у носіїв HBsAg.

Регламентуючі документи:  
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, J. Hepatol. 2012; 57: 167-185.  
01.07.2014 №39 – локальний протокол з протівірусної терапії хронічних вірусних гепатитів С, В, D у закладах охорони здоров'я Київської області

Найкраща пропозиція від МЛ ДІЛА  
для динамічного виявлення ДНК HBV у плазмі крові  
Чутливість 5 МО/мл  
Відповідно до вимог світових стандартів

Кількісна оцінка ДНК HBV методом ПЛР у режимі реального часу дозволяє:

- підтвердити позитивний якісний тест на наявність ДНК HBV у сироватці, визначити ступінь віремії (важливо для вибору тактики лікування);
- перевірити позитивний результат скринінгового дослідження, виконаного в іншій лабораторії;
- проводити точну оцінку та постійний моніторинг ефективності протівірусної терапії.

Свочасно встановлений діагноз дозволить визначитися з тактикою лікування, попередити або сповільнити процес переходу в хронічну форму, запобігти розвитку загрозливих ускладнень та зменшити рівень летальності.

Вартість: 550 грн, термін виконання: 5 днів

Індивідуальний професійний консалтинг від МЛ ДІЛА Вам забезпечать:

1. Лікарі-експерти МЛ ДІЛА
2. Служба консалтингу:
  - гаряча лінія для лікарів: (044) 331 21 31
  - єдина інформаційна служба: 0 (800) 606 777
  - consult@dila.com.ua

www.dila.ua

fb.com/dila.ua  
vk.com/ml\_dila



ТОВ «МЛ ДІЛА» сертифіковано згідно вимог міжнародних стандартів ISO 9001:2008  
Підтверджена відповідність СМІ стандарту ISO 15189:2012  
Ліцензія МЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р.  
Свідоцтво про атестацію МПТ-500/12 від 20.12.2012 р.  
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МЗ №010294 від 17.04.2013 р.

# Современная терапия кислотозависимых заболеваний: моноизомеры начинают и выигрывают

**В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются золотым стандартом антисекреторной терапии у пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), прежде всего с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти уникальные лекарственные средства, без которых сегодня просто невозможно представить себе современную гастроэнтерологическую практику, влияют на конечное звено кислотопродукции, селективно блокируя  $H^+/K^+$ -АТФ-азу париетальных клеток желудка. По антисекреторной активности и по клинической эффективности они значительно превосходят другие кислотосупрессивные препараты. Кроме того, ИПП создают благоприятную среду для антихеликобактерного действия антибактериальных средств, в связи с чем они являются неотъемлемым компонентом схем эрадикации *H. pylori* (Т.С. Шиндина и соавт., 2014).**

## Как работают моноизомеры?

Несмотря на то что сегодня в распоряжении врачей имеется несколько высокоэффективных ИПП, ученые и фармакологи продолжают работать над дальнейшей разработкой и усовершенствованием этого класса лекарственных средств. Одним из первых инновационных направлений данной работы стало создание ИПП, представляющих собой чистые оптические изомеры (моноизомеры), поскольку известно, что стереоизомеры (вещества, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве) могут отличаться по своей биологической активности. В 2001 г. усилия ученых увенчались первым крупным успехом – был синтезирован препарат нового поколения эзомепразол, ставший первым ИПП на основе моноизомера. Эзомепразол представляет собой S-изомер омепразола – родоначальника класса ИПП, с которым традиционно сравнивают появляющиеся новые ИПП.

В чем же отличие эзомепразола от других ИПП? **Особенности химической структуры эзомепразола определяют его высокую биодоступность** (64% после первого приема и 89% – после повторного). Данное фармакологическое свойство эзомепразола обуславливает его более высокую клиническую эффективность, поскольку чем выше биодоступность препарата, тем большее его количество достигает фермента-мишени –  $H^+/K^+$ -АТФ-азы, обуславливая более мощное антисекреторное действие (С. Кардашева, Т. Лапина, 2009). Помимо более высокой биодоступности повышение эффективности эзомепразола по сравнению с его рацемической смесью связано с особенностями метаболизма стереоизомеров. Известно, что S-изомер в меньшей степени подвержен биотрансформации с помощью CYP2C19 – изофермента, которому принадлежит основная роль в образовании неактивных метаболитов омепразола. В результате такого фармакокинетического профиля эзомепразол менее зависим от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19 (Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, 2014). Таким образом, клинический смысл создания ИПП нового поколения эзомепразола заключается в том, чтобы за счет более высокой биодоступности и меньшей зависимости метаболизма препарата от полиморфизма гена CYP2C19 обеспечить повышение клинической эффективности антисекреторной терапии.

## Эзомепразол – препарат выбора при ГЭРБ

В последние годы в развитых странах мира ГЭРБ стала наиболее распространенным заболеванием ЖКТ, поэтому совершенно закономерно, что оптимизация ее лечения уделяется большое внимание. В целом эффективность ИПП при длительном лечении ГЭРБ практически одинакова. Однако в тех случаях, когда пациенту с ГЭРБ требуется более выраженное подавление кислотопродукции, препаратом выбора вполне обоснованно может быть именно эзомепразол. Преимущества терапии эзомепразолом наиболее полно раскрываются при неэффективности контроля

симптомов ГЭРБ на фоне применения стандартной дозы других ИПП, а также при его применении с целью достижения и поддержания эндоскопической ремиссии заболевания у больных рефлюкс-эзофагитом степеней С и D по Лос-Анджелесской классификации (Д.С. Бордин и соавт., 2015).

Эффективность эзомепразола при ГЭРБ была убедительно доказана в ходе многочисленных клинических исследований. Так, было показано, что число пациентов, отмечающих отсутствие изжоги уже после применения первой дозы ИПП, варьировало в зависимости от используемого препарата, составляя от 32% для омепразола (20 мг) до 85,6% для эзомепразола 40 мг. Время до полного разрешения симптомов при применении эзомепразола было на 3 дня меньше, чем при использовании омепразола (J.E. Richter et al., 2001). Установлено, что эзомепразол в 1,4 раза больше подавляет базальный уровень желудочной секреции, чем омепразол (90,7% против 64,5%) (Т. Andersson et al., 2001). Преимущества антисекреторного эффекта эзомепразола 40 мг в сутки перед другими представителями ИПП были продемонстрированы в перекрестном исследовании Р. Мінер и соавт. (2003), а преимущества в лечении эрозивной ГЭРБ доказаны в метаанализах (S.I. Edwards et al., 2001; 2009).

Метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований (15316 пациентов) показал преимущество эзомепразола перед другими ИПП в заживлении рефлюкс-эзофагита. Через 4 недели его эффективность была выше на 10% (ОР 1,1; 95% ДИ 1,05-1,15), через 8 недель терапии – на 5% (ОР 1,05; 95% ДИ 1,02-1,08). Наибольшее преимущество эзомепразола отмечалось у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом: показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата) составил 50 при степени А по Лос-Анджелесской классификации, 33 – при степени В, 14 – при степени С, 8 – при степени D (I.M. Gralnek et al., 2006).

## Эзомепразол в схемах антихеликобактерной терапии

В мае 2012 г. был опубликован консенсус «Маастрихт IV», в котором значительное внимание уделено вопросам оптимизации антихеликобактерной терапии. Это обусловлено тем, что сегодня повсеместно отмечается снижение эффективности тройной эрадикационной терапии, связанное с формированием резистентности *H. pylori* к применяемым антибиотикам. Для ее преодоления эксперты предлагают несколько путей, среди которых увеличение продолжительности лечения до 10-14 дней, включение в схемы терапии антибиотиков резерва, использование трех антибиотиков, добавление в схемы лечения препаратов, повышающих эффективность антибиотиков (висмут, пробиотики и др.), а также усиление подавления кислотопродукции. Последнее направление является достаточно перспективным и просто реализуемым на практике, и здесь такой мощный ИПП, как эзомепразол, может стать особенно востребованным. Эффективность эрадикации *H. pylori* повышается при мощном блокировании кислотопродукции желудка, поскольку при этом происходит стимуляция активного деления *H. pylori* и создаются оптимальные условия для действия антибиотиков (Л.Б. Лазебник и соавт., 2013). Метаанализы клинических исследований убедительно демонстрируют повышение эффективности эрадикации при усилении подавления кислотопродукции (А. Villoria et al., 2008). Так, по данным метаанализа В.А. Исакова и Ж.Ю. Ганской (2008), использование схемы однонедельной тройной терапии с удвоенной дозой эзомепразола достоверно повышает вероятность эрадикации *H. pylori* (отношение шансов 3,21; 95% ДИ 1,26-8,18,  $p=0,01$ ).

Таким образом, эзомепразол является высокоэффективным ИПП, который обеспечивает надежный антисекреторный эффект. Появление в Украине генерического препарата эзомепразола Эзолонг, который имеет высокое качество и в то же время доступен по цене, позволит большому количеству врачей и пациентов на практике убедиться в клинических преимуществах терапии эзомепразолом.

Подготовили Елена Терещенко и Екатерина Васюткина

## ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ



Препарат Эзолонг (эзомепразол) получил заслуженно высокую оценку ведущих отечественных экспертов в области гастроэнтерологии. Так, в рамках состоявшейся 24-25 сентября 2015 г. в Днепропетровске научно-практической конференции с международным участием «VIII Гастроэнтерологическая неделя» свое мнение об этом препарате высказал

известный украинский ученый, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов. В своем выступлении он отнес эзомепразол к числу наиболее перспективных инновационных гастроэнтерологических препаратов и рассмотрел основные клинические преимущества препарата Эзолонг.

– Сегодня в гастроэнтерологии применяется большое количество различных лекарственных средств, особого внимания среди которых заслуживают препараты с инновационными механизмами действия, так как они во многих случаях позволяют решить клинические проблемы, которые при обычной терапии остаются нерешенными. Основной проблемой при лечении КЗЗ является неадекватный или низкий ответ на терапию ИПП. Причины данного явления условно можно разделить на две группы: одни зависят от самого пациента и особенностей его организма, другие связаны с фармакологическими факторами. К первой группе относятся неправильное время приема препарата, недостаточная приверженность к режиму лечения, особенности CYP2C19-генотипа и ночной кислотный прорыв. Ко второй – необъяснимый дозозависимый феномен, ускоренный метаболизм у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов, необъяснимая индивидуальная резистентность к ИПП (С.М. Кач и соавт., 2013).

В связи с неэффективностью лечения или низким ответом на терапию при лечении некоторых пациентов врачам приходится идти на нестандартные меры: пролонгировать курс лечения, увеличивать дозу препаратов, переходить на ИПП с другим метаболизмом, использовать ИПП с ускоренным высвобождением (О.А. Саблин, А.А. Ледовская, 2012). В последнее время рекомендуется применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, в частности эзомепразол (Эзолонг). Этот высокоэффективный ИПП поддерживает  $pH > 4$  в течение 16 ч и способствует более быстрому заживлению язв и эрозий.

Рассмотрим механизм действия препарата Эзолонг на примере лечения изжоги. Натрия гидрокарбонат, входящий в состав препарата Эзолонг в качестве вспомогательного вещества, при изжоге обеспечивает нейтрализацию соляной кислоты, после чего происходит растяжение стенок желудка, вырабатывается гастрин и активируется большое количество протонных помп. Далее должно выработаться большое количество соляной кислоты, что и является причиной возникновения изжоги, однако этого не происходит, поскольку вслед за натрием гидрокарбонатом вступает в действие эзомепразол, который блокирует протонные помпы. Благодаря инновационному механизму действия эффект препарата пролонгируется до 24 ч.

Эзолонг позволяет решить проблему неэффективной антисекреторной терапии. Он обеспечивает прогнозируемый эффект у большинства пациентов вне зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, а также от момента приема препарата относительно времени употребления пищи. Значимыми преимуществами Эзолонга также являются поддержание  $pH > 4$  в течение 24 ч и создание оптимальных условий для контроля внутрижелудочной кислотности в ночное время. Эзомепразол является препаратом выбора при решении проблем ночного кислотного прорыва (P. Kalz, F. Ballard et al., 2007), имеет солидную доказательную базу и уже много лет используется в США и странах Европы.



ЭЗОЛОНГ®-20 № UA/11328/01/01 от 28.01.2011 до 28.01.2016  
ЭЗОЛОНГ®-40 № UA/11328/01/02 от 28.01.2011 до 28.01.2016

# НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- Нормалізація роботи кишечника
- Біфідогенна активність: сприяє зростанню біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору
- М'який проносний ефект
- Детоксикуюча дія
- Не викликає звикання
- Безпечний з перших днів життя

**НОРМОЛАКТ** Сироп.  
**Фармакотерапевтична група:**  
 Код АТС А06А D11.  
 Осмотичні проносні засоби. Лактулоза.  
**Склад:**  
 1 мл препарату містить 670 мг лактулози.  
**Показання для застосування:**  
 Запори: регуляція фізіологічного ритму кишечника; стани, що потребують полегшення дефекації.  
**Протипоказання:**  
 Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечника; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення.  
**Побічні ефекти.**  
 Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).  
**Категорія відпуску.** Без рецепта.  
 Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01 від 06.04.12

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції по застосуванню лікарського засобу.



Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримуюча добова доза, мл
Діти віком до 1 року	5	5
Діти віком від 1 до 6 років	5-10	5-10
Діти 7-14 років	15	10-15
Дорослі та діти старше 14 років	15-45	15-30

\* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці.

Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,  
 03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17.  
 (044) 205-41-23 (консультація), (044) 406-03-08 (аптека)

Фасування із форми «in bulk»  
 фірми-виробника «Fresenius Kabi  
 Austria GmbH», Австрія

БХФЗ  БСРР  
 www.bcpp.com.ua

## СТРУМОЧКИ ЖОВЧІ ЗНОВУ В НОРМІ

ЖОВЧОГІННИЙ ЗАСІБ, ЯКОМУ ДОВІРЯЮТЬ\*

- хронічний холецистит
- дискінезія жовчного міхура
- постхолецистектомічний синдром

### Спосіб застосування та дози:

Дорослим застосовувати по 1-2 таблетки 3-4 рази на добу після їди протягом 3-4 тижнів. Потім – по 1 таблетці 2-3 рази на добу після їди протягом 1-2 місяців.

**АЛОХОЛ.** Код АТХ А05А Х.

**Склад.** 1 таблетка містить жовчі сухої (у перерахуванні на суху речовину та кількісний вміст холевой кислоти) – 80 мг, порошку часнику сушеного – 40 мг, листя кропиви подрібненого – 5 мг, вугілля активованого – 25 мг. **Фармакологічні властивості.** Алохол покращує секреторну функцію печінкових клітин, спричиняючи помірний холеретичний ефект. **Показання для застосування.** У складі комплексного лікування: хронічного холециститу; дискінезії жовчного міхура; постхолецистектомічного синдрому; атонічного запору; неускладненого холестерозу жовчного міхура. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічна дія.** Прояви індивідуальної чутливості до компонентів препарату. **Упаковка.** По 10 або 50 таблеток у блістері; по 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці; по 180 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

\* Лідер продажу в упаковках в АТС-класі А05А у 2014 р. згідно з даними PharmXplorer/«Фармстандарт».

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,  
 03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17.  
 (044) 205-41-23 (консультація), (044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  БСРР  
 www.bcpp.com.ua

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

# Гепатопротекторы: рациональный выбор препарата

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за последние 20 лет во всем мире наметилась отчетливая тенденция роста числа хронических заболеваний печени (ХЗП), обуславливающих высокую смертность населения. Сегодня в мире количество лиц с тем или иным заболеванием печени превышает 2 млрд человек.

Современная классификация хронического гепатита и цирроза печени (Лос-Анджелес, 1994) построена по этиологическому принципу, так как прогноз и подходы к лечению этих заболеваний существенно зависят от вызывающих их факторов. Из этиологических факторов в классификации обозначены вирусные инфекции, аутоиммунные нарушения, лекарственные поражения и наследственная патология. Кроме этих заболеваний отдельно выделяют алкогольное поражение печени и сравнительно новую нозологическую форму – неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), причины развития которой связаны с ожирением и сахарным диабетом.

Безусловно, элиминация этиологического фактора повреждения печени является основой успешного лечения. Однако в большинстве случаев по различным причинам действие этиологического фактора прекратить не удастся. Например, при метаболических нарушениях; при сохранении персистенции вирусов гепатита В и С в случае невозможности проведения или после неудачной реализации противовирусной терапии; при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов и др.

В то же время за последние годы достигнут значительный прогресс в раскрытии патогенетических механизмов поражения печени. В этой связи существенное значение приобретают средства патогенетической терапии, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, нормализацию ее функциональной активности, повышение устойчивости к патогенным факторам и стимуляцию процессов регенерации органа. Традиционно в лечении ХЗП решение таких задач возлагается на препараты из группы гепатопротекторов, которая включает значительное количество лекарственных средств, различных по происхождению, химическому строению, механизму действия и клиническим эффектам. Из них в клинической практике наиболее часто используют:

- препараты на основе расторопши пятнистой (силлимарин);
- эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- урсодезоксихолевую кислоту (УДХК);
- препараты аминокислот.

Назначая гепатопротектор, мы пытаемся воздействовать, прежде всего, на два ведущих звена цепи патологического механизма, который запускает любой этиологический фактор: активность патологического процесса в печени и внутрипеченочный холестаза. Первый связан с процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реализуется непосредственно в клетках печени. Второй – с развитием поражений печени как следствия изменений синтеза и транспорта желчных кислот, а также уменьшения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механических изменений магистральных желчных протоков.

Золотым стандартом диагностики активности ХЗП принято считать проведение биопсии печени с последующим гистологическим исследованием. Вместе с тем биопсия печени является инвазивным методом, сопряженным с рядом неблагоприятных событий со стороны пациента, ошибками в ее исполнении и различными подходами специалистов-гистологов в оценке полученных данных. Поэтому в клинической практике степень активности ХЗП, как правило, оценивают по выраженности синдрома цитолиза. Об этом свидетельствуют показатели маркеров некроза гепатоцитов, определяемых при исследовании крови, – ферменты

аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) (табл. 1).

Гибель гепатоцитов возникает как результат энергетического дефицита при нарушении процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях. Последние разрушаются свободными радикалами, выработка которых повышается независимо от генеза повреждения печени.

**Внутрипеченочный холестаза** может локализоваться на любом участке желчных протоков – от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. В патогенезе наибольшее значение придают повреждению секреторного аппарата печеночных клеток и желчных канальцев, при котором происходит нарушение секреции желчи, реабсорбции и секреции жидкости и электролитов в желчных канальцах. Наличие такого холестаза и его уровень (экстралобулярный, связанный с повреждением внутрипеченочных желчных протоков, или внутридольковый: гепатоцеллюлярный и каналикулярный) определяется маркерами холестаза. Экстралобулярный холестаза характеризуется повышенным уровнем  $\gamma$ -глутаматтрансферазы (ГГТ) с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 3 раза. При гепатоцеллюлярном холестазе отмечается повышение уровня только ГГТ. Повышение уровня ГГТ и активности ЩФ в 1,5–2 раза свидетельствует о каналикулярном холестазе.

Внутрипеченочный холестаза создает условия для поддержания воспалительных реакций, содействуя их хронизации, а впоследствии – сопровождая органические нарушения. Наличие внутрипеченочного холестаза несет в себе угрозу стимуляции процессов фиброгенеза в ткани печени с формированием цирротических изменений в короткие сроки, а также способствует возникновению различных осложнений (острая почечная недостаточность, острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, кровотечения и т.п.).

Несомненно, в рамках одной статьи сложно охватить все известные к настоящему моменту пути реализации позитивных воздействий гепатопротекторов, однако давайте попробуем рассмотреть возможности нашего влияния с их помощью на активность ХЗП и синдром внутрипеченочного холестаза.

Эффект торможения реакций избыточного ПОЛ, связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов  $O^{2+}$  и  $H^+$  и др.) среди всех гепатопротекторов наиболее выражен у силлимарина. Силлимарин – это общее название смеси веществ флавоноидной природы, которые содержат лекарственные средства на основе расторопши пятнистой. Накапливается преимущественно в печени и почках. Большая его часть оказывается в цитоплазме гепатоцитов, тогда как в ядрах концентрация в 100–200 раз меньше.

Антиоксидантное действие силлимарина обусловлено наличием фенольной структуры в молекулах флавоноидов, благодаря чему возникает взаимодействие с активными формами кислорода и свободными радикалами в печени с превращением их в менее агрессивные соединения. Кроме того, силлимарин активирует собственные системы защиты тканей от продуктов ПОЛ (глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы). Показано, что *in vitro* антиоксидантная активность силлимарина в 10 раз выше по сравнению с токоферолом. Подобная активность позволяет предотвращать разрушение клеточных мембран (цитолеммы, мембран митохондрий и других органелл) свободными радикалами и липооксигеназой. Сохранение митохондриальной мембраны приводит к увеличению содержания АТФ в клетке и сохранению активности АТФ-зависимых ферментов, что способствует пролиферации (регенерации) и ее большей устойчивости к повреждающим факторам.

К сожалению, в Украине не применяется форма препарата для внутривенного введения, которую рассматривают как более оптимальную в интенсивной терапии печени. Однако и пероральное назначение дает хорошие результаты. После однократного применения до 50% введенной дозы силлимарина быстро всасывается



М.Б. Щербинина

в пищевом канале, достигая максимальной концентрации в крови в течение 2 ч. При регулярном приеме постоянный уровень в крови устанавливается на 2-е сутки. Силлимарину присуща энтерогепатическая циркуляция.

**Положительное влияние силлимарина на маркеры цитолиза неоднократно подтверждено клинически. Одним из примеров может служить рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности силлимарина у пациентов с НЖБП. Отмечена нормализация уровня АЛТ у 52% пациентов против 18% в группе плацебо. АСТ оказалась еще более чувствительной к терапии (статистически значимое снижение концентрации этого фермента отмечено у 62% больных против 20% в группе плацебо,  $p < 0,0001$ ) [1].**

Что касается внутрипеченочного холестаза, под влиянием силлимарина возможно его развитие. Это объясняют конкурентным транспортом силлимарина с желчными кислотами и органическими анионами, а также задействованием механизмов сульфирования и глюкуронизации в его метаболизме. Определенную роль в усугублении холестаза играет холеретическое действие препарата. Полагают, что холеретический эффект дозозависим и проявляется у пациентов, получающих 1,5 г и более силлимарина в сутки. Такую особенность возможного действия препарата необходимо учитывать в терапии дисфункции сфинктера Одди, хронического билиарного панкреатита и у пациентов с внутрипеченочным холестазом [2]. При этих патологиях его использование допустимо только после тщательной оценки пользы и риска. Некоторыми исследователями прохолестатическое действие силлимарина подвергается сомнению.

Субстанция ЭФЛ является высокоочищенным экстрактом из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (ФХ) с высокой концентрацией ненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-дилинолеил-ФХ. Утверждение, что это соединение не синтезируется в организме человека, не совсем верно, поскольку им представлено 1,2% всего ФХ сыворотки крови [3]. При применении ЭФЛ восстановление структуры и функции гепатоцитов достигается стабилизацией мембранных белков путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Любое воздействие, повреждающее гепатоциты и затрагивающее энергетический баланс клетки, затрудняет синтез собственных фосфолипидов, поэтому использование экзогенных ЭФЛ позволяет предотвратить или уменьшить дефицит аденозинтрифосфата (АТФ) [4].

В Украине препараты ЭФЛ представлены в форме капсул для применения внутрь и раствора для инъекции. ФХ хорошо всасывается в кишечнике: в течение 3 ч – примерно 60% принятого количества, в течение суток – около 90%. В процессе всасывания ФХ подвергается гидролизу. В слизистой оболочке кишечника образовавшиеся метаболиты ресинтезируются в нейтральный полиненасыщенный ФХ. Около 20% ФХ всасывается в кишечнике без предварительного распада. Максимального уровня концентрация ФХ в крови достигает через 6 ч после приема внутрь. В крови связывается преимущественно с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП). При попадании в организм ЭФЛ распределяются неравномерно: большее количество оказывается в печени, небольшое – в скелетных мышцах и легких.

Продолжение на стр. 52

Степень активности	Значение АЛТ
Минимальная	Не превышает 3 норм
Умеренная	От 3 до 5 норм
Выраженная	Более 5 норм

## Гепатопротекторы: рациональный выбор препарата

Продолжение. Начало на стр. 51

Несмотря на то, что в некоторых работах указывается на возможное участие ЭФЛ в ингибировании процессов ПОЛ (ссылки приведены в обзоре K.J. Gundermann [5]), не стоит переоценивать их антиоксидантные свойства, так как ЭФЛ сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации за счет содержания в них полиненасыщенных жирных кислот [6, 7]. По-видимому, ЭФЛ являются преимущественно мембранотропными агентами с ведущей ролью заместительного эффекта в механизме гепатопротекторного действия.

В литературе имеются указания на возможность развития холестаза под влиянием ЭФЛ [8]. В настоящее время это осложнение фармакотерапии объясняют содержанием витаминов в комплексных формах препаратов ЭФЛ. Для самих ЭФЛ такое действие не характерно, более того, в ряде исследований полиненасыщенный ФХ продемонстрировал антихолестатические свойства [9, 10].

Еще один из гепатопротекторов, активно используемых в последнее время, — урсодезоксихолевая кислота (УДХК). При регулярном приеме УДХК становится основной желчной кислотой, составляя до 60–79% от их общего содержания в желчи при естественном содержании около 1%. Выведение токсичных эндогенных гидрофобных желчных кислот достигается в результате конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике и конкурентного ингибирования их секреции в желчь. Уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот в системе энтерогапатической циркуляции и, соответственно, в клетках печени, а также кумуляция гидрофильной УДХК способствуют сохранению структуры и нормальному функционированию клеток.

УДХК практически не участвует в процессах ПОЛ, не выполняет и заместительной функции в мембранах клеток, как указывается в некоторых источниках. Здесь уместнее говорить о стимуляции УДХК на генном уровне синтеза специфических транспортных белков, таких как BSEP и conjugate export pump/mrp2, которые встраиваются в фосфолипидный слой мембран [11].

Недавние исследования показали определяющую роль генетических факторов в развитии болезней печени, протекающих с синдромом холестаза, при этом описано 88 вариантов генетических дефектов. Например, среди европейского населения вариант мутации гена ABCB4 (транспортера желчи) достигает порядка 25%. ABCB4-дефицит приводит к развитию желчнокаменной болезни. Эта форма холелитиаза эффективно профилактируется приемом УДХК.

УДХК индуцирует бикарбонатный холерез и блокирует внутренний путь апоптоза клеток (регулируемый процесс программируемой клеточной гибели). Последнее достигается за счет снижения концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий и активацию каспаз. В этой связи серьезный интерес представляет разработка теории «гидрокарбонатного зонтика». Известно, что у человека почти половину объема желчи секретируют холангиоциты. В результате билиарной секреции гидрокарбонат-ионов апикальную мембрану этих клеток покрывает протективный слой («гидрокарбонатный зонтик»), обеспечивающий защиту от неконтролируемого трансмембранного тока желчных кислот, которые вызывают запуск апоптоза холангиоцитов. При холестазах этот слой становится несостоятельным («дырявый зонтик») — он пропускает в холангиоциты токсические для них желчные кислоты, среди которых особо выделяют гликохенодезоксихолевую кислоту, и клетки погибают. С патофизиологической точки зрения более высокий потенциал стимуляции гидрокарбонатного холереза и преобладание среди желчных кислот УДХК как нетоксичной желчной кислоты способствует предотвращению апоптоза холангиоцитов.

На фармацевтическом рынке УДХК представлена в виде капсул, таблеток и суспензии для перорального применения. После приема внутрь УДХК хорошо всасывается: частично — путем пассивной диффузии, частично — с помощью систем активного транспорта в подвздошной кишке. При этом максимальная концентрация в плазме крови достигается в пределах 30–60 мин. Распределение УДХК ограничивается плазмой крови и печенью. Концентрация препарата в желчи растет

в зависимости от дозы и достигает плато при применении УДХК в дозе 10–14 мг/кг в сутки.

**Таким образом, в основе позитивного влияния УДХК при ХЗП лежит предотвращение токсического действия гидрофобных желчных кислот в критических точках клеточного метаболизма, улучшение реологических свойств желчи и эффективное устранение внутрипеченочного холестаза.**

Из препаратов аминокислот в клинической практике наиболее распространено применение L-орнитин-L-аспартата (LOLA) и S-адметионина (SAM).

LOLA — стабильная комбинация двух заменимых аминокислот, принимающих активное участие в метаболизме аммиака и его превращении в мочевины, а также метаболизме глутамата. Синтез мочевины происходит в окологепатальных гепатоцитах, где орнитин аспартат выступает как активатор двух ферментов: орнитина карбамоилтрансферазы и карбамоил фосфата синтетазы, а также как субстрат для синтеза мочевины. Синтез глутамата происходит в околочелюстных гепатоцитах. При патологических условиях аспартат и дикарбоксилат, включая продукты метаболизма орнитина аспартата, абсорбируются в клетках и используются там для связывания аммиака в форме глутамата. Глутамат — это аминокислота, которая связывает аммиак как в физиологических, так и в патологических условиях. Полученная аминокислота глутамин представляет собой не только нетоксичную форму для выведения аммиака, но и активирует важный цикл мочевины (внутриклеточный обмен глутамата). В физиологических условиях LOLA не лимитирует синтез мочевины.

Препараты LOLA могут использоваться перорально в виде гранулята, а также инфузионно в растворе для внутривенного введения. Исследование фармакокинетических показателей для орнитина аспартата затруднено тем, что обе кислоты синтезируются в организме. Их плазменные концентрации изначально не равны нулю. При использовании орнитина аспартата внутрь он активно всасывается эпителием тонкого кишечника. После всасывания или инъекционного введения LOLA легко диссоциирует на орнитин и аспартат. Период полувыведения и орнитина, и аспартата короткий — 0,3–0,4 ч, выводится из организма с мочой через цикл мочевинообразования.

Учитывая нейротоксичность аммиака, препараты LOLA, благодаря способности снижать его уровень в тканях, отлично зарекомендовали себя в лечении печеночной энцефалопатии (ПЭ). Это состояние проявляется широким спектром нервно-психических нарушений, развивающихся на фоне ХЗП. Минимальная (латентная) ПЭ имеет место у 80% пациентов с хроническим гепатитом; ПЭ с различной степенью выраженности — у всех лиц с ЦП. Фульминантно нарастающие явления ПЭ с развитием комы часто приводят к летальному исходу. Согласно последним исследованиям при отсутствии своевременной медикаментозной коррекции когнитивные функции не могут быть восстановлены в полном объеме. Когнитивный дефицит, сопровождающий ПЭ, значительно осложняет социальную жизнь этих людей. Раннее назначение LOLA позволяет осуществить коррекцию ПЭ до развития необратимых изменений психических функций.

В то же время было обращено внимание и на другие положительные клинические результаты на фоне применения этого препарата. Среди наиболее часто цитируемых в отечественной литературе исследований можно выделить работу, выполненную под руководством К. Грюнрайфф и Й. Ламберт-Бауманн [12]. Это исследование было проведено в Германии и включало 1167 больных с разными заболеваниями печени. В группе пациентов с циррозом курс терапии LOLA привел к уменьшению уровня трансаминаз (около 35%) и ГТП (на 50%), улучшению клинической картины. Полагают, что стабилизация функций печеночных клеток и устранение реактивных холестатических состояний наступает вследствие снижения токсического влияния аммиака на паренхиму печени. В этой связи LOLA рассматривают как эффективный детоксикант.

Снижение концентрации аммиака в плазме крови способствует нормализации кислотно-основного

равновесия организма. Показано, что ускоренный синтез глутамата относительно разветвленной цепи аминокислот/ароматических аминокислот при применении LOLA актуален также для улучшения белкового обмена. При этом наблюдается увеличение концентрации пула многих аминокислот, участвующих в биосинтезе белка: аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, пролина, аргинина, аланина и др. Кроме того, при метаболизме орнитина возрастает продукция биогенных полиаминов: спермина и спермидина, регулирующих биосинтез нуклеиновых кислот. Введение дополнительных субстратов из LOLA в орнитинный цикл приводит к росту биосинтеза макроэргических молекул, которые вырабатываются в сопряженном с LOLA цикле Кребса. Прежде всего, это связано с фумаратом, а также с лимонной кислотой (удачно выбранное вспомогательное вещество-стабилизатор соли двух аминокислот в грануляте LOLA). Лимонная кислота включается в цикл трикарбоновых кислот без дополнительных превращений и служит источником энергии. Сочетание этих факторов усиливает обменные процессы, что приводит к возрастанию энергетического потенциала организма (эргогенный эффект). Это лежит в основе всех позитивных влияний LOLA. Таким образом, успех LOLA связан с его оригинальным механизмом действия. Кроме влияния на уровень аммиака в крови препарат обладает свойствами, значимыми для нормализации основных звеньев метаболизма печени.

SAM является природным соединением, характерным для всех животных организмов, по химическому составу представляет собой производное серосодержащей незаменимой аминокислоты L-метионина и АТФ. Известно, что печень человека в норме может синтезировать до 8 г SAM в сутки. Печень также является и основным органом-потребителем этого соединения.

Биодоступность SAM при приеме внутрь составляет 5%, что объясняют его пресистемным метаболизмом. Максимальные концентрации при пероральном применении наблюдаются в плазме крови через 4–5 ч. При внутримышечном введении 96% препарата быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в течение 45 мин. Отмечается значительное увеличение концентрации препарата в спинномозговой жидкости. Метаболизируется в печени. Выводится почками.

SAM как универсальный субстрат участвует в ряде метаболических реакций, большая часть из которых относится к анаболическим. Наиболее важным в механизме действия SAM при заболеваниях печени многие авторы считают его влияние на синтез ФХ и белка, интенсивно протекающего в гепатоцитах, а также метаболизм ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств. Представляют интерес и его антидепрессивные свойства.

Целесообразность применения SAM при заболеваниях печени аргументируют концепцией американского ученого C.S. Lieber. Согласно его теории производное незаменимой аминокислоты метионина SAM является эссенциальным нутриентом. Его синтез в организме без поступления основного «строительного» материала, то есть метионина, невозможен. Вследствие нарушения функционирования ферментных систем в условиях патологии синтез SAM нарушается, соответственно, нарушаются и биохимические процессы с его участием. Восполнение запасов SAM может нормализовать функционирование печени и улучшить состояние пациента [13, 14]. Таким образом, на процессы ПОЛ и разрешение внутрипеченочного холестаза SAM может влиять только опосредованно, через восстановление метаболических процессов в печени.

Как и в случае с любыми лекарственными средствами, к назначению гепатопротекторов следует относиться взвешенно, учитывая возможный риск побочных эффектов.

В противопоказаниях к применению силимарина отмечена повышенная чувствительность; хронические эрозивно-язвенные заболевания желудка в стадии обострения, острые отравления различной этиологии, возраст до 5 лет. Наиболее распространенные побочные реакции, с которыми сталкиваются врачи при назначении этого лекарственного средства, не специфичны и относятся к диспептическим проявлениям. Представление о силимарине как о фитоэстрогене, применение которого увеличивает риск развития опухолей молочной железы, не нашло своего подтверждения в многочисленных экспериментальных и клинических работах. Известен систематический обзор 700 научных публикаций, посвященных использованию силимарина как стандартизированной смеси флавоноидов [15]. В результате проведенного анализа сделан вывод о естественном действии силимарина на организм человека и его высокой клинической эффективности благодаря сочетанию гепатопротекторного действия и хорошего профиля безопасности.

ЭФЛ также обладают хорошим профилем безопасности. Препарат не следует назначать новорожденным и недоношенным младенцам, поскольку в его состав входит бензиловый спирт, инъекционное введение которого может вызвать у них тяжелые нарушения дыхания. Из побочных эффектов ЭФЛ наиболее часто отмечают диарею, метеоризм, чувство дискомфорта в надчревной области, повышенное слюноотделение и аллергические реакции.

Риск развития диареи и стеатореи выше при назначении ЭФЛ пациентам с синдромом мальабсорбции и антифосфолипидным синдромом. ЭФЛ снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, и это, кроме положительного воздействия на микроциркуляцию, может таить в себе потенциальную опасность увеличения риска кровотечений в комбинации с антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами [16].

Среди описанных для УДХК побочных реакций со стороны пищеварительной системы наиболее часто отмечают диарею (от 2 до 9%), боль в правом подреберье, метеоризм, тошноту и рвоту [17]. У пациентов с декомпенсированным циррозом назначение УДХК может привести к ухудшению состояния пациента с развитием или усугублением уже имеющихся осложнений [18-20]. Несмотря на то что УДХК используют для борьбы с зудом, вызванным холестазами, в ряде работ сообщается об усилении этого симптома [17]. Поэтому лечение пациентов с тяжелыми формами цирроза следует начинать с низких доз препарата под контролем показателей билирубина и трансаминаз.

Холеретическое действие УДХК у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей может приводить к росту давления желчи и разрыву холангиол. Экспериментально были получены данные о риске развития в такой ситуации инфаркта печени [21].

УДХК может вызывать синдром отмены, который проявляется в увеличении уровней билирубина и трансаминаз, корригируемых путем введения УДХК [22]. В этой связи прекращение терапии УДХК следует проводить с постепенным снижением дозы.

Остается неясным влияние УДХК на синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону [23], что заслуживает особого внимания, учитывая встречающиеся в литературе данные о возможном развитии рака молочной железы у пациентов, принимающих УДХК [24].

УДХК способна к взаимодействию с другими лекарственными средствами как на этапе всасывания в кишечнике, так и в процессах метаболизма. Это частично может быть обусловлено ее индуцирующим действием на систему микросомальных ферментов, в частности цитохрома CYP3A4 и других изоферментов CYP3A.

По мнению большинства исследователей, побочные реакции LOLA достаточно редки. Применение препарата ограничивают гиперчувствительность к LOLA, врожденный дефицит орнитин-дельта-аминотрансферазы, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 3 мг/100 мл – ориентировочная величина). Иногда при однократном введении наблюдается незначительное повышение уровня мочевины сразу после введения LOLA. Это объясняется дополнительным введением субстрата для синтеза мочевины в виде орнитин-аспаратного комплекса. Этот факт необходимо учитывать

при решении вопроса о назначении препарата в более высоких дозах. Во время лечения следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами. Указание для больных сахарным диабетом: один пакетик с гранулами содержит 1,78 г сахарозы, что эквивалентно 0,18 ХЕ (хлебных единиц).

Мнения относительно риска развития побочных реакций со стороны SAM неоднозначны: от утверждений об уникальной безопасности препарата до громких призывов к осторожности при его применении. Наиболее частые побочные явления – диспептические, а также преходящая бессонница, головокружение, потливость. Возможно развитие разной степени тяжести аллергических реакций (ангионевротического отека, отека гортани, появление аллергических энантем), а также местных эффектов – флебитов и некрозов. Кроме того, в инструкции указывается на увеличение риска развития урологических инфекций, мышечные судороги, болезненность суставов, гипертермию, гриппоподобный синдром, желудочно-кишечное кровотечение.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего SAM и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, поэтому следует с осторожностью назначать SAM с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан.

SAM имеет потенциальную способность провоцировать тромбообразование за счет повышения уровня плазменного гомоцистеина, который рассматривается как предиктор осложнений ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы [25]. После отщепления метильной группы SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин. В нормальных условиях в присутствии витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты происходит восстановление молекулы до SAM. При дефиците данных витаминов восстановления молекулы не происходит, и в организме накапливается гомоцистеин. Известно, что избыточное количество гомоцистеина предрасполагает к развитию атеросклероза, повышает риск сосудистого тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта, а также усугубляет повреждение печени, ускоряя формирование цирроза печени. Последнее указано в официальной инструкции к препарату.

Следует проявлять осторожность при назначении SAM пациентам с сопутствующими биполярными расстройствами. Имеются сообщения о возникновении у таких пациентов под влиянием SAM гипоманий, маний или повышении тревожности.

Использование SAM влияет на скорость реакции и вызывает обмороки, поэтому от работы, требующей повышенного внимания (например, вождение транспорта), в период лечения SAM стоит воздержаться.

Препараты SAM не назначают при азотемии, в первые 6 мес беременности и в период лактации. Существует предположение о возможном проканцерогенном влиянии SAM, так как данное вещество представляет собой слабый ДНК-алкилирующий агент.

В таблице 2 обобщены данные по гепатопротекторам, обсуждаемым в статье. Как видно, среди них по эффективности, безопасности и благоприятному терапевтическому потенциалу при разной тяжести заболеваний

печени лидирует LOLA. Возможности этого препарата оптимальны для лечения пациентов с любым вариантом ХЗП.

Силимарин наиболее хорош при НЖБП, гепатитах токсической и вирусной природы с умеренным проявлением холестаза. Сходный спектр нозологий имеет место у ЭФЛ вне комбинированных препаратов. И для силимарина, и для ЭФЛ нужно учитывать сопутствующие поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Назначение УДХК наиболее оправдано при первичных холестатических поражениях печени, а также при гепатитах легкой и умеренной активности другой этиологии, особенно при их сочетании с желчнокаменной болезнью. Высокие дозы УДХК следует применять с осторожностью.

В случае изолированного внутрипеченочного холестаза, алкогольных поражений печени целесообразно использовать SAM.

Интересные и более подробные данные об этих и других гепатопротекторах можно почерпнуть в издании [26].

**Помните: правильный выбор препаратов для лечения ХЗП позволяет значительно увеличить число пациентов с высокой эффективностью терапии, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни.**

## Литература

- Hashemi S.J., Hajiani E., Sardabi E.H. A Placebo-Controlled Trial of Silymarin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, A Placebo-Controlled Trial of Silymarin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Hepat. – 2009. – Vol. 9 (4) – P. 265-270.
- Вовк Е.И. Расторопша в современной гепатологии: эстафета поколений из Древней Греции в наши дни // Рус. мед. журн. – 2010. – № 30. – С. 18-37.
- Oette K., Kuhn G., Romer A. et al. Absorption of di-linoleoylphosphatidylcholine after oral administration // Arzneimittelforschung. – 1995. – Vol. 45 (8). – P. 875-879.
- Kuntz E. «Essentielle» Phospholipide in der Hepatologie – 50 Jahre experimentelle und klinische Erfahrung // Z. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 29 (Suppl. 2). – P. 7-13.
- Gundermann K.J., Kuenker A., Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacol. Reports Pr. – 2011. – Vol. 63 (3). – P. 643-659.
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Бурова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. – М.: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2011.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. – М.: 4ТЕАрт, 2011.
- Lata J., Dastych M. Jr, Senkyrik M. et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition // Vnitrl Lek. – 2001. – Vol. 47 (9). – P. 599-603.
- Chanussot F., Benkoël L. Prevention by dietary (n-6) polyunsaturated phosphatidylcholines of intrahepatic cholestasis induced by cyclosporine A in animals // LifeSci. – 2003. – Vol. 73 (4). – P. 381-392.
- Paumgartner G., Beurs U. Урсодооксиголевая кислота при холестатических заболеваниях печени: новый взгляд на механизмы действия и терапевтическое применение // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 2 (34). – С. 33-42.
- Грюнтрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Результаты обследования 1167 больных в разных центрах // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 26-33.
- Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. Am. J. Clin. Nutr. 2002 Nov; 76(5):1148S-50S.
- Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76 (5). – P. 1183S-1187S.
- Saller R., Melzer J., Reichling J. et al. An Updated Systematic Review of the Pharmacology of Silymarin // Forsch Komplementarmed. – 2007. – Vol. 14. – P. 70-80.
- Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71 (1 Suppl). – P. 197S-201S.
- Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18 (10). – P. 963-972.
- Kneppelhou J.C., Mulder C.J., van Berge Henegouwen G.P. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cirrhosis with the emphasis on late stage disease // Neth. J. Med. – 1992. – Vol. 41 (1-2). – P. 11-16.
- Matsuzaki Y., Tanaka N., Osuga T. et al. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 85 (1). – P. 15-23.
- Vogel W., Kathrein H., Judmaier G., Braunsteiner H. Deterioration of primary biliary cirrhosis during treatment with ursodeoxycholic acid // Lancet. – 1988. – Vol. 1 (8595). – P. 1163.
- Fickert P., Zollner G., Fuchsichler A. et al. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangiocytes // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123 (4). – P. 1238-1251.
- Jacquemin E., Hermans D., Myara A. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis // Hepatology. – 1997. – Vol. 25 (3). – P. 519-523.
- Hi Q., Kong B., Ma K. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the liver plasma membrane fluidity, hepatic glutathione concentration, hepatic estrogen receptors and progesterone receptors in pregnant rats with ethinylestradiol and progesterone induced intrahepatic cholestasis // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. – 2003. – Vol. 38 (11). – P. 680-682.
- Kotb M.A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic Acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic Acid freezes regeneration & induces hibernation mode // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol. 13 (7). – P. 8882-8914.
- Loehrer F.M., Schwab R., Angst C.P. et al. Influence of oral S-adenosylmethionine on plasma 5-methyltetrahydrofolate, S-adenosylhomocysteine, homocysteine and methionine in healthy humans // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 282 (2). – P. 845-850.
- Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.

Таблица 2. Сводные данные о гепатопротекторах, обсуждаемых в статье

Активное вещество	Ведущий механизм гепатопротекторного действия	Дополнительные свойства	Детоксикационное действие	Влияние на ПОЛ	Назначение при внутрипеченочном холестазах	Лекарственные взаимодействия
Силимарин	Прямая антиоксидантная активность	Повышение осмотической устойчивости эритроцитов	Нет	Прямое	Требует осторожности	Многочисленные
ЭФЛ	Заместительный мембранотропный эффект	Антиагрегантные	Нет	Опосредованное	Требует осторожности в комбинированных препаратах	Не изучались
УДХК	Предотвращение токсического действия гидрофобных желчных кислот в критических точках клеточного метаболизма	Улучшение реологических свойств желчи, медикаментозный литолиз холестериновых билиарных камней	Нет	Опосредованное	Основное показание, требует осторожности при тяжелых циррозах	Многочисленные
LOLA	Снижение токсического влияния аммиака на паренхиму печени; нормализация основных звеньев метаболизма печени	Устранение печеночной энцефалопатии	Эффективный детоксикант, выраженный антиаммонийное	Опосредованное	Эффективно за счет опосредованного действия	Не изучались
SAM	Опосредованно через восстановление метаболических процессов в печени	Антидепрессивные	Нет	Опосредованное	Основное показание	Данные противоречивы

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини; Ю.В. Дроняк, клінічний ординатор кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

# Хронічний панкреатит і аскаридоз: спільні клініко-патогенетичні аспекти та підходи до діагностики й лікування



Л.С. Бабінець



Ю.В. Дроняк

Тривалий час значення і функції підшлункової залози (ПЗ) були загадкою для лікарів. Давні греки вирішили, що це просто м'яз. Медицина поклядалася на їх авторитетну думку протягом трьох тисячоліть, і лише в XIX ст. нарешті звернули увагу, що *pancreas*, а це означає «вся з м'яса», щось виділяє до кишечника. Вагомим внеском у вивчення ролі ПЗ стали дослідження видатного фізіолога І.П. Павлова в 1877-1879 рр. Її роль в організмі є надзвичайно великою: вона виконує одночасно ендокринну і екзокринну функції, тобто здійснює внутрішню і зовнішню секрецію. Зовнішньосекреторна діяльність ПЗ полягає у виділенні до дванадцятипалої кишки (ДПК) панкреатичного соку, що містить ферменти (трипсин, ліпазу, мальтазу, лактазу тощо), які беруть участь у процесах травлення, а внутрішньосекреторна діяльність – у виробленні гормонів (інсуліну, ліпокаїну, глюкагону). ПЗ виробляє гормони інсулін і глюкагон, які надходять безпосередньо в кров, і за їх допомогою регулює вуглеводний і жировий обмін організму. Тому хвороби цього органа дуже небезпечні і вимагають адекватного лікування [6].

Хронічний панкреатит (ХП) – прогресуючий запальний процес ПЗ, який призводить до поступового заміщення паренхіми органа сполучною тканиною, змін у протоковій системі залози з утворенням кіст і конкрементів, до розвитку недостатності екзокринної та ендокринної функцій.

Ситуація навколо постановки діагнозу і лікування ХП багато в чому ускладнюється тим, що ця хвороба не має чітко встановлених специфічних причин (за винятком алкоголізму) і довгий час може протікати безсимптомно [5, 6].

Основні причини розвитку ХП – алкогольний та біліарний (жовчний) – частіше зустрічаються у розвинених країнах з високим споживанням алкоголю, білка і жиру. Зловживання алкоголем (алкогольний панкреатит) є найпоширенішою причиною – від 40 до 95% всіх форм панкреатиту, переважно у чоловіків. Розпізнати його природу складно. Під час опитування хворий часто заявляє, що п'є «як усі, не більше». Тим не менше пацієнт з алкогольним панкреатитом споживає алкоголь істотно більше, ніж рекомендується сучасними медичними постулатами. ПЗ більш чутлива до алкоголю, ніж печінка (токсичні дози для печінки більші за дози для ПЗ на 1/3). Клінічно виражені прояви розвиваються у жінок через 10-12 років, а у чоловіків – через 17-18 років від початку систематичного зловживання алкоголем. При тривалому вживанні алкоголю утворюються осередки некрозу ПЗ та камені в протоках залози [5]. Крім того, алкоголь викликає спазм сфінктера Одді, тим самим перешкоджає нормальному відтоку соку. Це призводить до згущення панкреатичного соку, що сприяє затримці його в протоках ПЗ, прогресуючому збільшенню тиску в протоках та її набряку.

Захворювання біліарної (жовчовивідної) системи викликають ХП в 25-40% випадків, переважно у жінок. Біліарний панкреатит пов'язаний із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ). Часті рецидиви біліарного панкреатиту зазвичай виникають при міграції дрібних і дуже дрібних каменів. Особливо важкі і тривалі загострення ХП спостерігаються після

проведення терапії жовчогінними препаратами. 10% припадає на інші захворювання, здатні спровокувати запалення ПЗ (гастроуденіт, виразкову хворобу, порушення обміну речовин, судинні захворювання та паразитарні інвазії, а також на небажані реакції при прийомі деяких ліків (парацетамолу, антибіотиків, сульфаніламідів тощо). Під дією цих факторів порушується виділення травних соків ПЗ. У результаті замість того щоб перетравлювати їжу, ці соки починають перетравлювати тканини ПЗ, викликаючи запальний процес [16].

ХП, як правило, є наслідком гострого панкреатиту (ГП). Виявлено, що ГП переходить у хронічний після першого нападу у 10% хворих; у 20% між нападами ГП і розвитком хронічного минає довгий латентний період – від 1 до 20 років. Нарешті, у 70% пацієнтів ХП розвивається лише після кількох нападів ГП [5].

Однак у багатьох хворих (за Малле-Гі, 60%) ГП залишається нерозпізнаним у зв'язку з тим, що він симулює різні захворювання – харчову інтоксикацію, ЖКХ, холецистит, апендицит тощо. З прогресуванням фіброзу ПЗ спочатку втрачається її зовнішньосекреторна функція, а потім й інкреторна. Дуже рано відмічається збільшення ПЗ та ущільнення її тканини. На поверхні органа є залишки перенесених гострих нападів – бляшки стеатонекрозів, крововиливи, рубці. З часом залоза нерівномірно збільшується, стає щільною, вкривається рубцями з кістами, наповненими прозорою чи жовтуватою рідиною; часто вона зростається з суміжними тканинами й органами.

На останній стадії хвороби ПЗ зморщена, зменшеного обсягу, щільність її наближається до консистенції хряща. Досить часто виявляються осередки

кальцифікації, які завдають дифузних ушкоджень тканині залози або відкладаються у вигляді внутрішньочасточкових і внутрішньопрокових кальцифікатів [5, 6].

У перебігу ХП можна виділити два етапи: I етап (частіше до 10 років) характеризується чергуванням загострень і ремісій, загострення проявляються больовим синдромом, диспепсія не виражена; на II етапі (частіше після 10 років) больовий синдром стихає, на перший план виходить диспепсичний синдром, пов'язаний із зовнішньосекреторною недостатністю (ЗСН) ПЗ [15].

Синдром ЗСН ПЗ зумовлений зменшенням маси функціонуючої екзокринної паренхіми в результаті її атрофії, фіброзу, порушенням відтоку панкреатичного секрету в ДПК або закупоркою вивідних протоків ПЗ конкрементом, спайками або густим і в'язким секретом, гельмінтами, особливо аскаридами, що призводить до порушень процесу травлення [5].

Як підкреслюють деякі автори, паразитарні хвороби часто є останньою ланкою ланцюга диференціально-діагностичного мислення лікаря, недооцінюється також значення аскаридозу, що є однією з причин патології органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [10].

**Основною проблемою сучасної паразитології в усьому світі є несвоечасна та ненадійна діагностика гельмінтозів.**

Актуальність проблеми аскаридозу в Україні та в світі зумовлена надзвичайною поширеністю гельмінтозів й істотними негативними наслідками для здоров'я населення. Висока захворюваність на аскаридоз в Україні зумовлюється

відсутністю державної програми профілактики та дегельмінтизації населення та тварин, збільшенням кількості домашніх тварин у домівках, забрудненням навколишнього середовища стічними водами, які містять яйця глистів та їхні цисти, відсутністю цілеспрямованої пропаганди щодо необхідності дотримання гігієнічних навичок і технологічних процесів приготування їжі, міграцією населення та поширенням туризму (поява екзотичних гельмінтозів при закордонному туризмі), вкрай низькою інформативністю щодо методів діагностики гельмінтозів, що призводить до несвоечасного та неадекватного лікування [1, 9].

Аскариди за еволюційний час співіснування з людиною дуже добре пристосувалися до життя в її організмі і «навчилися» завдавати людині якнайменше шкоди.

**Навіть тривале паразитування в організмі людини *Ascaris lumbricoides* часто не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою [2].**

Паразит, потрапляючи на стадії яйця, личинки або цисти в організм людини, свого господаря, розвивається в ньому. Він мігрує у тканинах господаря, по його кровоносних або лімфатичних судинах, на деякий період затримуючись у тих або інших органах. Наприклад, личинки аскариди активно проникають у слизову, а потім у підслизову оболонку тонкої кишки, входять у кишкові вени, по яких із течією крові потрапляють у воротну вену, звідки потім – у центральні вени частин печінки і у нижню порожнисту вену. Далі личинки переміщуються в праві відділи серця і мігрують у капіляри бронхіол, потім у просвіт останніх, а звідти дихальними шляхами у порожнину рота і проковтуються зі слиною. Подальший розвиток паразита відбувається в просвіті тонкої кишки. Під час міграції личинки повторно линяють. Під час линянь вивільнюються продукти обміну, що мають антигенні властивості. Паразитує в тонкому кишечнику, аскарида поглинає харчову кашку, що містить необхідні для неї білки, жири, вуглеводи, мікроелементи, вітаміни.

**ХП, як правило, є наслідком гострого панкреатиту (ГП). Виявлено, що ГП переходить у хронічний після першого нападу у 10% хворих; у 20% між нападами ГП і розвитком хронічного минає довгий латентний період – від 1 до 20 років. Нарешті, у 70% пацієнтів ХП розвивається лише після кількох нападів ГП [5].**

У результаті організм людини недоотримує низку найважливіших сполук, які необхідні йому для підтримання нормальної життєдіяльності. У відповідь на брак вітамінів і мікроелементів організм втрачає сили. При тривалому дефіциті біологічно активних речовин в організмі можуть спостерігатися незворотні зміни. Також у тонкому кишечнику аскарида виділяє продукти свого обміну, що мають потужну алергічну і токсичну дію на організм людини. Змінюється мікрофлора кишечнику господаря, знижуються її антагоністичні властивості щодо збудників кишкових інфекцій [12, 13]. Аскариди завдають механічних ушкоджень слизовій оболонці кишечнику, впливаючи на механо- і геморецептори, звідти імпульси йдуть у центральну нервову систему, гіпофіз та інші органи. За хронічного перебігу глистяної інвазії завдається серйозна шкода імунній системі людини. Еволюційно будь-якому паразиту вигідно пригнічувати імунну систему організму господаря, оскільки в такому разі вони безперешкодно виживають і розмножуються.

**Неповний перелік патологічного впливу паразитів на організм має такий вигляд: ознаки хронічної інтоксикації, імунні дисфункції, алергізація організму, диспепсичні розлади, легеневий синдром, лімфоаденопатія, міалгія, залізодефіцитна анемія.**

За даними А.І. Пальцева [3], вегетосудинна дистонія спостерігається у 78% пацієнтів, при цьому особливості її розвитку залежать від інтенсивності й, особливо, тривалості інвазії. За тривалого нелікованого аскаридозу описують формування вогнищ у печінці і ПЗ, кишкову непрохідність, апендицит, перфорацію кишечнику, перитоніт та ін. (І.Б. Єршова, 2003).

**Особливості клініки аскаридозу ПЗ характеризуються симптомокомплексом ГП і ХП (більшій абдомінальний синдром, жовчна чи панкреатична гіпертензія, диспепсичні явища та прояви екзокринної недостатності) [3].**

Симптоми наявності аскарид маскуються за допомогою таких характерних для багатьох захворювань проявів, як: хронічна втома; зміна апетиту (частіше його погіршення); нервозність; порушення моторики ШКТ (нудота, інколи блювання, закреп, проноси, метеоризм); слинотеча; анемія й інші зміни крові – збільшення швидкості осідання еритроцитів, еозинофілія; біль у різних групах м'язів, суглобах; головний біль; «безпричинне» періодичне підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (37-38°C); безсоння та інші порушення сну; гіповітаміноз; різні шкірні прояви; алергічні прояви; часті захворювання дихальної системи (інколи аж до бронхіальної астми); бруксизм – скрегіт зубами під час сну [3, 4].

**Ураження ПЗ часто перебігає у вигляді ХП, що зумовлюється повторною інвазією паразитів до холедоху і/або вірсунгової протоки або алергічним фактором, за якого ХП персистує і рецидивує навіть після лікування аскаридозу [14].**

Слід ураховувати, що, крім клінічних проявів з боку жовчних шляхів

(жовтяниця, холангіт) і ПЗ, як правило, відмічаються скарги, зумовлені ураженням тонкої кишки, органів дихання, різна алергічна симптоматика, скарги, зумовлені частковою, рідше повною кишковою непрохідністю через обструкцію травного тракту скупченнями аскарид [13].

Усе вищенаведене свідчить про актуальність чіткого врахування аскаридозу як етіологічного чинника виникнення ХП. Тому важливим є вчасне діагностування аскаридозу у будь-якого хворого, а особливо з таким тяжким захворюванням, як ХП. Починають із загальноклінічних методів. Для ранньої (міграційної) фази аскаридозу характерні лейкоцитоз (за масивної інвазії – виражений гіперлейкоцитоз), еозинофілія, яка сягає в окремих випадках 30-40%. Еозинофілію виявляють і в пізній (кишкочовій) фазі, вона досить помірна і рідко перевищує 10-12%. Іноді зберігається незначний лейкоцитоз, зустрічається анемія (подеколи виражена).

Серед серологічних методів, які може застосувати лікар, актуальними є такі: реакція преципітації на живих личинках аскарид (метод Є.С. Лейкіна), реакція непрямой гемаглютинації, латекс-аглютинації, реакції прискорення осідання еритроцитів (за Кротовим). Видаються перспективними методики за М.Я. Сопруновим, побудовані на виявленні летючих жирних кислот у слині та сечі. Однак, незважаючи на наукове значення (вивчення імунітету, епідеміології, патогенезу), у широку практику первинної медицини серологічні методи не увійшли.

Є також методи специфічної діагностики. У міграційну фазу личинки можуть бути виявлені у мокротинні. Проте кількість личинок тут є відносно невеликою, оскільки більша частина їх гине під час міграції, до того ж виявляються вони непостійно. Тому в разі підозри на наявність у хворого міграційної фази аскаридозу свіже мокротиння повинно досліджуватися дуже уважно, а самі дослідження мають проводитися неодноразово. У пізній (кишкочовій) фазі у фекаліях виявляють яйця аскарид, іноді й самі аскариди (незрілі або статевозрілі). Використовують метод товстого мазка за Като або метод збагачення (Фюлеборна, Калантарян та ін.) Можна виявити великі (60x50 мкм) коричневі тришарові яйця. У тих випадках, коли яйця запліднені, їх поверхня стає шорсткою за рахунок мукполісахаридів. Копрограма буває негативною, якщо в кишечнику паразитують тільки самці, якщо гельмінти ще не досягли статевої зрілості або є лише старі гельмінти, які не продукують яєць. Однак чіткий аналіз показників копрограми на предмет виявлення яєць ЗСН ПЗ (креаторея, амілорея, ліентерея, стеаторея), ознак супутнього ентероколіту та дисбіозу товстої кишки є завжди сигналом для сімейного лікаря, що свідчить про необхідність більш глибокого пошуку у напрямку аскаридозу. Виявлення його дозволить зробити лікування ХП більш точним, етіологічно спрямованим, а реабілітаційні заходи – успішнішими.

У сімейного лікаря є також можливість призначити додаткові методи обстеження. Рентгенографія може істотно допомогти у міграційній фазі аскаридозу. Зіставлення рентгенограм, зроблених з інтервалом у кілька днів, дозволяє вловити «міграцію» інфільтратів, що

в поєднанні з еозинофілією крові є вже досить серйозним аргументом на користь аскаридозу. У пізній (кишкочовій) фазі рентгеноскопія травного тракту з контрастною речовиною (барієм) дозволяє іноді виявити аскарид у просвіті тонкої кишки у вигляді характерного смугоподібного просвітлення з чіткими контурами і загостреними кінцями.

**Щоб довести, що панкреатит викликаний аскаридозом, необхідно виконати сонографію (на первинній або вторинній ланках надання медичної допомоги та/або ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) – у вузькоспеціалізованих клініках.**

На сонограмі паразити візуалізуються в холедосі і/або жовчному міхурі як довгі, вузькі ехогенні тіла, що не дають акустичної тіні з поздовжнім просвітом усередині. Іноді визначається безліч паралельно розташованих паразитів у розширеному загальному жовчному та/або панкреатичному протоках. У холедосі аскариди візуалізуються у 86-91% хворих з біліарним аскаридозом й у половини пацієнтів із проявами панкреатиту [14].

У разі виявлення аскаридозу у пацієнтів із ХП до комплексного лікування ХП необхідно додати заходи щодо лікування і профілактики аскаридозу. Неспецифічна і специфічна профілактика та лікування – ключові інструменти протистояння більшості гельмінтозів, які вражають організм людини [3, 4]. Традиційно до методів неспецифічної профілактики відносять ретельне дотримання правил особистої гігієни, поліпшення екологічної ситуації за рахунок підвищення якості очищення та дезінфекції стічних вод, освітні заходи, спрямовані на підвищення гігієнічної культури всього населення, у тому числі і медиків. Неспецифічна профілактика найбільшою мірою показана особам із групи ризику, насамперед дітям і дорослим, які мають контакти з тваринами і хворими людьми.

**Специфічна профілактика базується на превентивному застосуванні серед пацієнтів, які становлять групу ризику, антигельмінтних препаратів. Вони не тільки повинні мати виражену активність стосовно як можна ширшого спектра статевозрілих гельмінтів, їх яєць, личинок і цист, але й характеризуватися достатньою безпекою.**

Особливо актуальним такий підхід є для хворих на ХП, що вимагає ретельного підбору антипаразитарного препарату [8].

При лікуванні аскаридозу слід пам'ятати про важливість проведення трьох етапів: підготовчого, протипаразитарного та відновного. Це пов'язано з тим, що загибель паразита супроводжується викидом у кров величезної кількості алергізуючих і токсичних продуктів розпаду, що обов'язково має враховуватися не тільки при складанні лікувальної програми, але і при виборі протигельмінтного препарату [3]. Важливо, що ерадикація гельмінтів і паразитів усуває імуносупресію і активізує імунну систему, що надзвичайно важливо при проведенні вакцинації для формування якісного поствакцинального імунітету.

В арсеналі лікаря сьогодні є ефективні антигельмінтні препарати, основним компонентом яких є альбендазол. Це пов'язано з широким спектром його

антигельмінтної активності – він діє на кишкові та тканинні форми паразитів: нематоди, цестоди, трематоди і найпростіші, впливаючи на всі стадії їх життєдіяльності: яйця (овоцидність), личинки (ларвіцидність) і дорослі (верміцидність) особин [8].

Для запобігання розвитку яєць, пов'язаних із масивним розпадом аскаридів на тлі проведення антигельмінтної терапії, на кожному з трьох етапів використовується такий підхід, як формування «антигістамінно-ентеросорбентної подушки». Одночасно зі специфічним лікуванням хворому призначають рясне пиття і дієту, що включає пектиновмісні продукти як природні ентросорбенти: рисовий відвар, морквяно-яблучна суміш, чорничний кисіль і деякі інші. Обмежується вживання цукру, міцних м'ясних бульйонів, гострих і солоних страв. При виявленні дисбактеріозу кишечнику проводиться відповідна корекція [8, 11].

Отже, за своєчасної якісної діагностики й лікування хворих на аскаридоз з урахуванням індивідуального вибору, правильного дозування препаратів, підбору й дотримання методики можна досягти високої клінічної ефективності, що є вагомим внеском у боротьбу з паразитарними хворобами. Вирішення проблеми аскаридозу як фонового захворювання при хронічному панкреатиті дозволить оптимізувати клінічний перебіг захворювання, а також покращити якість життя пацієнтів із таким частим коморбідним станом.

#### Література

1. Бабак О.Я. Роль и место тканевых паразитозов в патологии человека // Здоров'я України. – 2007.
2. Бабінець Л.С. Коморбідність хронічного панкреатиту та аскаридозу в практиці сімейного лікаря / Л.С. Бабінець, Ю.В. Дроняк // Бібліотека сімейного лікаря. – 2014. – № 5. – С. 37.
3. Бабінець Л.С. Аскаридоз і хронічний панкреатит: спільні етіопатогенетичні аспекти, оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря / Л.С. Бабінець, Ю.В. Дроняк // Сімейна медицина. – 2014. – № 2. – С. 101-104.
4. Бабінець Л.С. Ефективність етіологічної корекції супутнього аскаридозу в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець, Ю.В. Дроняк, К.О. Пляшко, А.І. Бабінець // Лікарська справа. – 2014. – № 2. – С. 116-118.
5. Бруклис Э.Р. Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология патофизиология и консервативная терапия // Рос. жур. гастроэн., гепатол., колопрот. – 2006. – № 6. – С. 79-86.
6. Виноградова Л.В., Трубицына И.Е., Губина А.В., Чикунова Б.З. Функциональная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция в зависимости от стадии хронического панкреатита // РМЖ. – 2010. – № 13. – С. 837-840.
7. Дука Р.В. Стан травлення у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту / Р.В. Дука // Медичні перспективи. – 2004. – № 1. – С. 57-60.
8. Застосування сучасних засобів для лікування гельмінтозів: метод. реком. / [К.І. Бондя, О.І. Захарчук, В.М. Фролов та ін.]. – К.: РВХ «Ферзь», 2011. – 32 с.
9. Паразитизм як біологічне явище: Навчальний посібник / В.О. Тоженко, О.П. Корж, Н.В. Воронова, Л.М. Тітова. – Запоріжжя: ЗДУ, 2001. – 130 с.
10. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлова С.С. Паразитарные болезни человека. – СПб.: Фолиант, 2008.
11. Сучасні методи лікування основних паразитарних хвороб людини: Методичні рекомендації. – Х., 2004.
12. Khuroo M.S., Zargar S.A., Yattoo G.N. et al. Ascari-induced acute pancreatitis // Br. J. Surg. – 1992. – Vol. 79. – P. 1335-1338.
13. Maddern G.J., Dennison A.R., Blumgart L.H. Fatal ascariasis pancreatitis: an un-common problem in the West // Gut. – 1992. – Vol. 33. – P. 402-403.
14. Agarwal A., Chowdhury V., Srivastava N. et al. Pancreatic duct ascariasis: sonographic diagnosis – a case report // Trop. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 197-198.
15. Spanier B.W., Dijkstra M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 45-63.
16. Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S. et al. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 159-165.

Дайджест

**Гендерные различия в симптоматике ГЭРБ у пациентов с частичным ответом на терапию ИПП**

Группа ученых из США и Швеции недавно завершила интересное клиническое исследование, цель которого заключалась в анализе гендерных различий в симптоматике ГЭРБ у пациентов с частичным ответом на лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП). В ходе этого исследования у 580 пациентов с ГЭРБ с помощью специально разработанных опросников – Reflux Symptom Questionnaire 7-dayrecall (RESQ-7) and the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) – оценивали особенности симптоматики собственно ГЭРБ и других гастроинтестинальных симптомов, а также выраженность тревожности и депрессии. Полученные результаты показали, что по сравнению с пациентами мужского пола у женщин с ГЭРБ и частичным ответом на ИПП отмечались достоверно более высокие показатели балльной оценки по таким доменам опросника RESQ-7, как изжога (частота 4,3 в сравнении с 3,9; интенсивность 3,1 в сравнении с 2,8), отрыжка (частота 4,9 в сравнении с 4,4; интенсивность 3,1 в сравнении с 2,8) и охриплость голоса, кашель и трудности при глотании (частота 2,6 в сравнении с 2,2; интенсивность 1,8 в сравнении с 1,5). Кроме того, в сравнении с мужчинами у женщин была зарегистрирована более высокая балльная оценка по таким доменам опросника GSRS, как абдоминальная боль (3,51 в сравнении с 3,23), диспепсия (3,80 в сравнении с 3,45) и запор (2,69 в сравнении с 2,17) (все значения  $p < 0,05$ ). Тревожность и депрессия также гораздо чаще встречались у женщин, чем у мужчин, еще более усугубляя субъективную переносимость симптомов основного заболевания.

Таким образом, в популяции пациентов с ГЭРБ и частичным ответом на ИПП именно женщины заслуживают более пристального внимания врача и поиска путей оптимизации терапии, поскольку у них отмечаются более частые/интенсивные эпизоды изжоги и внепищеводные проявления заболевания, а также более выраженный дискомфорт вследствие абдоминальной боли, диспепсии и запора.

*Vakil N. et al. United European Gastroenterol J. 2015 Oct;3(5):443-52.*

**Факторы риска, ассоциированные с рецидивом кровотечения у пациентов с пептической язвой**

У пациентов с пептической язвой рецидив желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) после обеспечения первоначального гемостаза может представлять собой серьезную угрозу для жизни. Поэтому крайне важно выявить те факторы, которые ассоциированы с рецидивирующими ЖКК у этой категории больных. Ученые из Южной Кореи сообщают о результатах выполненного ими клинического исследования, цели которого заключались в установлении частоты повторного кровотечения у пациентов с язвенным кровотечением высокого риска и в оценке факторов, ассоциированных с рецидивом ЖКК. Данное проспективное исследование было проведено в период с 2011 по 2013 гг. на базе 7 больниц; в него было включено 699 пациентов с пептической язвой, которым был поставлен диагноз язвенного кровотечения высокого риска (выше IIb по классификации Форреста). Как показал анализ полученных результатов, повторное кровотечение развилось у 64 (9,2%) пациентов. Примечательно, что повторная эндоскопия

достоверно чаще выполнялась в группе пациентов без рецидива кровотечения, чем в группе больных с рецидивом кровотечения (81,8% в сравнении с 62,5%,  $p < 0,001$ ). При проведении многофакторного анализа факторами риска, ассоциированными с рецидивом у пациентов с язвенным кровотечением высокого риска, оказались применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), более значительный объем трансфузии и невыполнение повторной эндоскопии. Таким образом, врачам следует проявлять особую настороженность в плане возможности рецидива язвенного кровотечения при ведении пациентов, получавших НПВП и значительные объемы трансфузии, а также инициировать проведение повторной эндоскопии.

*Kim S.B. et al. Dig Dis Sci. 2015 Aug 22. [Epubaheadofprint]*

**Даже краткие курсы терапии глюкокортикостероидами могут повышать риск язвенного кровотечения: данные популяционного перекрестного исследования**

В отношении системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и риска язвенного кровотечения у пациентов с пептической язвой до сих пор остаются невыясненные моменты. В частности, ведутся дискуссии о том, возможно ли назначение таким пациентам коротких курсов системных ГКС. С целью внести ясность в этот вопрос ученые из Тайваня провели национальное популяционное перекрестное исследование типа «случай-контроль», в ходе которого проанализировали содержащиеся в соответствующем национальном регистре медицинские карты всех взрослых пациентов, госпитализированных в период с 2000

по 2012 гг. с диагнозом впервые возникшего язвенного кровотечения. Всего в исследование было включено 8894 пациента.

Анализ полученных результатов показал, что скорректированные показатели относительного риска развития язвенного кровотечения после применения ГКС составили 1,37 (95% ДИ 1,12-1,68,  $p = 0,003$ ) после применения ГКС в течение 7 дней, 1,66 (95% ДИ 1,38-2,00,  $p < 0,001$ ) – в течение 14 дней и 1,84 (95% ДИ 1,57-2,16,  $p < 0,001$ ) – в течение 28 дней. С повышенным риском язвенного кровотечения было ассоциировано применение ГКС в средних и высоких дозах; при использовании низких доз ГКС (метилпреднизолон  $< 4$  мг/сут или его эквиваленты) такой зависимости не отмечалось. Сопутствующее применение НПВП или ацетилсалициловой кислоты обуславливало дополнительное повышение риска. Кроме того, как отмечают авторы, при выбранном ими дизайне исследования нельзя полностью исключать влияния на повышение риска язвенного кровотечения такого фактора, как собственно обострение язвенной болезни.

Таким образом, в ходе данного исследования была получена важная с клинической точки зрения информация о том, что даже краткосрочное применение ГКС (7-28 дней) достоверно ассоциировано с повышением риска язвенного кровотечения. По-видимому, данный риск является дозозависимым и дополнительно повышается при одновременном использовании у пациентов с пептической язвой НПВП или ацетилсалициловой кислоты.

*Tseng C.L. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Sep; 42(5):599-606. Epub 2015 Jun 22.*

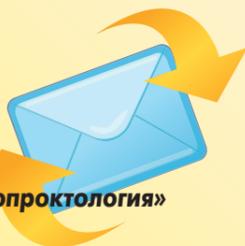
Подготовила **Елена Терещенко**

**Анкета читателя**

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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



Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицина 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? .....

Добавляет  
ценность диагнозу



**СИНЭВО**  
медицинская лаборатория

**ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ**

И.А. Зайцев, д. мед. н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции

Продолжение. Начало в № 3

## HBsAg-негативный ХГВ

С течением времени у большинства HBV-инфицированных больных развивается фаза иммунного клиренса, что сопровождается сероконверсией – исчезновением HBeAg и появлением антител к нему (anti-HBe). В связи с этим доля HBeAg-негативных больных в популяции HBV-инфицированных постоянно увеличивается. Уровень ДНК HBV и активность трансаминаз у этих пациентов широко варьируют. У HBeAg-негативных больных с активным ХГВ вирусная нагрузка может снижаться <2000 МЕ/мл, что соответствует уровню носительства. При этом флуктуация уровня АЛТ наблюдается у 45-65% больных, что может вести к ошибочной классификации пациентов как носителей или, наоборот, больных активным гепатитом (рис. 2); поэтому регулярные исследования активности трансаминаз и вирусной нагрузки совершенно необходимы для установления правильного диагноза. При неактивном носительстве гистологические изменения в печени отсутствуют или соответствуют таковым при умеренном гепатите. Прогноз у этих пациентов благоприятный, частота цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) низкая. Напротив, если отмечаются колебания уровня трансаминаз, вероятность развития цирроза велика.

Согласно современным руководствам (европейскому и североамериканскому) по ведению пациентов с гепатитом В разграничение между неактивным носительством и HBeAg-негативным ХГВ проводится с помощью определения вирусной нагрузки. Ее уровень <2000 МЕ/мл свидетельствует о носительстве. Тем не менее многие считают это недостаточно надежным критерием. Основываясь на многочисленных долгосрочных наблюдениях, можно утверждать, что уровень HBsAg у больных с HBeAg-негативным ХГВ выше, чем у носителей:  $2,98 \pm 0,88$  против  $2,24 \pm 1,61$  МЕ/мл ( $p=0,054$ ) в одном из азиатских исследований. Среди 103 HBeAg-негативных больных ХГВ, находившихся под наблюдением в течение в среднем 11 лет, уровень HBsAg  $\leq 100$  МЕ/мл имел 75% чувствительность и 91% специфичность относительно прогноза развития спонтанного клиренса HBsAg. На Тайване, где преобладают генотипы В и С, при исследовании 251 пациента установлено, что средний уровень HBsAg был выше в фазу иммунного клиренса ( $3,81 \log$  МЕ/мл), значительно снижался при развитии носительства ( $2,25 \log$  МЕ/мл) и повышался при реактивации инфекции ( $2,77 \log$  МЕ/мл). Соотношение qHBsAg и вирусной нагрузки остается постоянным при долгосрочном наблюдении у носителей вируса ( $r=0,509$  в начале и  $r=0,777$  через 5 лет исследования).

Особый интерес представляет проведенное в Италии исследование, в рамках которого 209 пациентов, первоначально классифицированных как HBeAg-негативные носители HBV (генотип D), наблюдались в течение 34,6 мес (от 6 до 110 мес). На основании ежемесячного исследования уровня ДНК HBV они были реклассифицированы как пациенты, имеющие активную инфекцию или не имеющие таковой (рис. 3).

Как следует из результатов исследования, использование вирусной нагрузки и определение активности сывороточных трансаминаз позволяют верно установить диагноз неактивного носительства у 78% больных. В то же время доля больных без активного поражения печени, но с вирусной нагрузкой >2000 МЕ/мл и флуктуирующим уровнем АЛТ (активные носители, по определению авторов), не нуждающихся

в ПВТ, составляет около 13%. Если бы решение о назначении ПВТ принималось во время первого посещения врача, этим больным было бы рекомендовано лечение. С другой стороны, чтобы установить истину, понадобилось наблюдение в течение 12 мес, что не всегда оправданно, если больному требуется неотложная ПВТ; поэтому использование дополнительных дистракторов для верного и своевременного установления диагноза

было бы желательным в такой ситуации. Как показано авторами исследования, определение уровня HBsAg может быть полезным для быстрого установления правильного диагноза. Сопоставив результаты классификации с исходным qHBsAg, авторы пришли к выводу, что уровень HBsAg был значительно ниже при неактивном носительстве, чем при активной инфекции (62,12 против 3029 соответственно). Среди неактивных носителей qHBsAg был ниже у лиц, у которых уровень ДНК был постоянно <20 000 МЕ/мл, по сравнению с соответствующим показателем у пациентов, у которых уровень ДНК флуктуировал и повышался >20 000 МЕ/мл: 883 против 4233 МЕ/мл. Таким образом, уровень qHBsAg <883 МЕ/мл, по мнению авторов, позволяет в трудных для диагностики случаях (вирусная нагрузка >2000 МЕ/мл и/или флуктуирующий уровень трансаминаз) выделить группу носителей вируса, не нуждающихся в лечении.

Одним из недостатков описанного исследования было участие в нем больных гепатитом В, вызванным только генотипом D, что оставляло открытым вопрос о правомочности распространения результатов работы на случаи инфицирования другими генотипами.

Частично этот недостаток был преодолен во французском исследовании, в которое были включены 122 HBeAg-негативных больных с ХГВ (генотипы А-Е); из них 102 пациента первоначально были классифицированы как неактивные носители (нормальный уровень АЛТ при 3 последовательных измерениях за год), а у 20 участников имел место HBeAg-негативный ХГВ. У носителей уровень qHBsAg был ниже, чем у больных активным гепатитом:  $3,30 \pm 0,97$  против  $3,77 \pm 0,11 \log$  МЕ/мл ( $p<0,001$ ).

При включении в исследование 50 из 54 (92,5%) пациентов с HBsAg  $\leq 2000$  МЕ/мл и 53 участника из 57 (93%) с HBV ДНК  $\leq 2000$  МЕ/мл были классифицированы как неактивные носители. У 32 больных были отмечены оба критерия, что также дало основания классифицировать их как неактивных носителей (положительная предсказательная значимость – ППЗ – 100%).

Авторы делают вывод о том, что даже при однократном исследовании сочетание HBsAg <1000 МЕ/мл и HBV ДНК <2000 МЕ/мл идентифицирует пациента как неактивного носителя с вероятностью 86%. А уровни HBsAg >1000 МЕ/мл и HBV ДНК >200 МЕ/мл позволяют предсказать высокий риск реактивации с отрицательной предсказательной значимостью (ОПЗ) 96% и чувствительностью 92%.

Необходимо отметить, что возможность установления верного диагноза на основании однократного определения маркеров, в том числе qHBsAg, является дискуссионной. Во-первых, отличаются используемые предельные значения qHBsAg. Например, в турецком исследовании, продолжавшемся 3 года, было показано, что уровень HBsAg 2040 МЕ/мл является достаточным, чтобы разделить носителей и больных активным гепатитом (чувствительность 87,2%, специфичность 75,3%). В корейском исследовании использовались те же

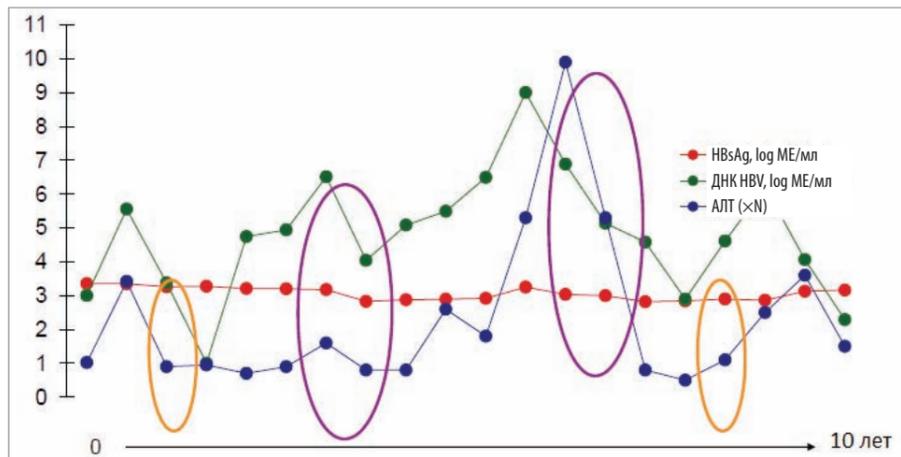


Рис. 2. Кинетика HBsAg, HBV ДНК и АЛТ при естественном течении хронического HBeAg-негативного гепатита

У пациента с диагнозом неактивного носительства было несколько эпизодов повышения уровня ДНК ВГВ, за которым следовало увеличение АЛТ >2 верхних границ показателя в норме. Все это время уровень HBsAg оставался стабильным (около 3,3 log МЕ/мл).

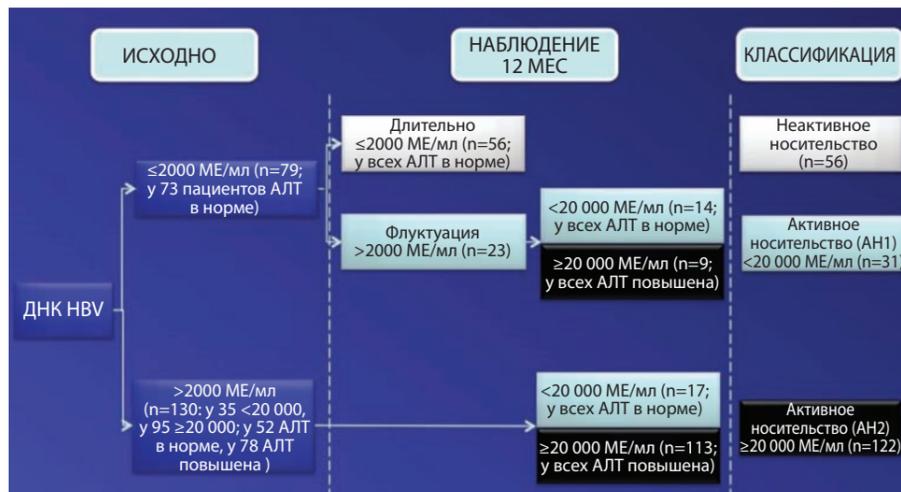


Рис. 3. Использование qHBsAg помогает различать активное и неактивное носительство HBV (генотип D)

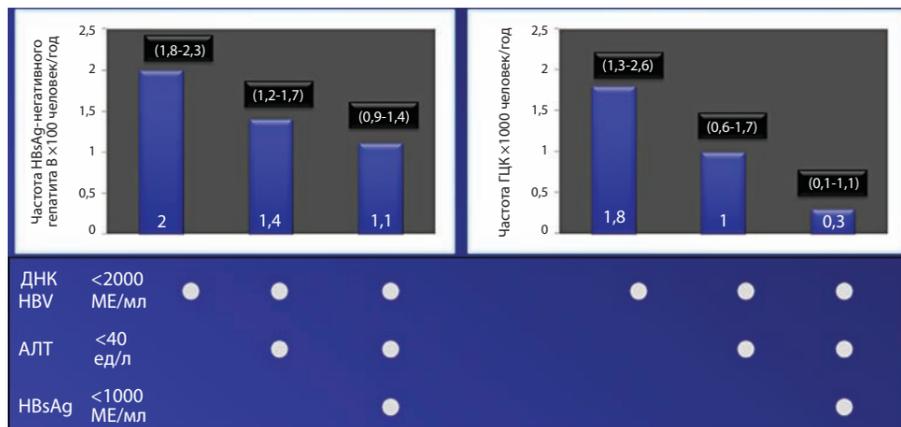


Рис. 4. qHBsAg и вероятность прогрессирования заболевания при низкой вирусной нагрузке

У HBeAg-негативных больных с низкой вирусной нагрузкой, генотипом В или С более высокий уровень HBsAg может указывать на прогрессирование заболевания. HBsAg >1000 МЕ/мл в комбинации с низким уровнем ДНК HBV и АЛТ помогает выделить группу риска среди носителей.

Продолжение на стр. 58

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

И.А. Зайцев, д. мед. н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции

Продолжение. Начало на стр. 57

значения, что и во французском: уровень HBsAg <1000 МЕ/мл и ДНК HBV <2000 МЕ/мл позволял идентифицировать неактивного носителя с ППЗ 87,9% и НПЗ 96,7%.

Поэтому следует считать правильным проведение исследования уровней qHBsAg, ДНК HBV и АЛТ в динамике. Это увеличивает точность прогноза. Например, у HBeAg-негативных пациентов с вирусной нагрузкой <2000 МЕ/мл вероятность активного гепатита колеблется от 1,1 до 2 случаев на 100 больных в год, ГЦК – от 0,3 до 8 на 1 тыс. человек в год. Если в качестве второго необходимого критерия использовать АЛТ <40 Ед/л, то шансы на развитие хронического гепатита у таких больных падают до 1,1-1,4 случая на 100 человек в год, ГЦК – до 0,3-1,0 случая на 1 тыс. человек в год. Если же использовать третий критерий – qHBsAg <1000 МЕ/мл, то шансы на развитие хронического гепатита у таких больных не превысят 1,1 случая на 100 человек в год, ГЦК – 0,3 случая на 1 тыс. человек в год (рис. 4).

## Прогнозирование HBsAg-сероконверсии

Исчезновение HBsAg – наиболее желанный из возможных результатов лечения или исходов естественного течения заболевания. Частота спонтанного клиренса низкая и оценивается в среднем менее 1% в год, однако может быть существенно выше в группе неактивных носителей вируса (до 2,7% в год). У HBeAg-позитивных пациентов на возможность HBsAg-сероконверсии указывает быстрое и значимое снижение вирусной нагрузки. Более точные данные могут быть получены при совместной оценке qHBsAg и содержания ДНК HBV. Так, в исследовании Chen и соавт., в которое были включены пациенты с HBeAg-негативным гепатитом и нормальной АЛТ, уровень qHBsAg мониторировался каждые 2 года. Лучшим предиктором исчезновения HBsAg был уровень qHBsAg <200 МЕ/мл при однократном исследовании или снижение титра HBsAg  $\geq 1 \log_{10}$  МЕ/мл за период наблюдения (ППЗ=100%). На более высокий уровень qHBsAg (<3,3  $\log_{10}$  МЕ/мл) как прогностически благоприятный, указывает S. Nagaoka и соавт. Они же нашли, что снижение HBsAg примерно на 1  $\log_{10}$  каждые 10 лет позволяет выявить пациентов с высокой вероятностью исчезновения HBsAg. Другие авторы считают, что темп снижения должен быть более высоким ( $\geq 0,3 \log_{10}$  каждый год). В этом случае ОПЗ исчезновения HBsAg составляет 95%, а ППЗ – 85%.

В другом исследовании, включавшем 390 HBeAg-негативных пациентов, вероятность клиренса HBsAg была выше, если уровень последнего был от 100 до 999 МЕ/мл или <100 МЕ/мл, с отношением шансов как 4,4 (95% доверительный интервал 1,1-17,0) и 24,3 (95% доверительный интервал 8,7-67,5) соответственно. ППЗ исчезновения HBsAg в течение 6 лет у пациентов с уровнем ДНК

<200 МЕ/мл и qHBsAg <100 МЕ/мл оценивалась как 45,5%, ОПЗ – 98,6%.

## HBsAg и гистологические изменения в печени

Seto и соавт. нашли связь между содержанием qHBsAg  $\geq 25\ 000$  МЕ/мл и наличием мягкого фиброза (стадия F $\leq$ 1) в когорте 140 азиатских больных с HBeAg-позитивным гепатитом В (без идентификации по генотипам вируса) и АЛТ менее 2 ВГПН. Похожие результаты получены в большей выборке больных ХГВ (n=406) с генотипами А-Е. Отрицательная корреляция между уровнем HBsAg и выраженностью фиброза может служить для разграничения пациентов с мягким (F 0/1 по шкале METAVIR) и более тяжелым фиброзом ( $\geq$ F2) у HBeAg-позитивных больных (ОПЗ=91%). Для пациентов, инфицированных генотипами В и С, такой уровень HBsAg составляет 3,85  $\log_{10}$  МЕ/мл (рис. 5). Самые низкие значения qHBsAg обычно выявляются у пациентов с циррозом печени (2,69  $\log_{10}$  МЕ/мл). Наличие зависимости между уровнем HBsAg и выраженностью фиброза у HBeAg-позитивных пациентов чрезвычайно важно, так как уровень ДНК со степенью фиброза никак не связан.

У HBeAg-негативных пациентов четкой связи между фиброзом и qHBsAg нет.

В единичных публикациях указывается на связь между уровнем HBsAg и гистологической

активностью заболевания. Так, Demirogen и соавт. обнаружили, что у детей, инфицированных HBV и не получавших терапию, уровень HBsAg тем выше, чем больше индекс гистологической активности. В то же время эти исследователи не нашли связи между выраженностью фиброза и HBsAg. S.B. Larsson и соавт. показали, что уровень HBsAg <3,0  $\log_{10}$  МЕ/мл указывает на минимальное повреждение печени (нормальная АЛТ и умеренное воспаление) с вероятностью 92% или 96% в комбинации с вирусной нагрузкой <4  $\log_{10}$  копий/мл, в то время как уровень HBsAg >3,5  $\log_{10}$  МЕ/мл указывает на тяжелое воспаление с вероятностью 16% или 33% в комбинации с ДНК HBV >5,0  $\log_{10}$  копий/мл.

## HBsAg и прогнозирование риска развития ГЦК

В исследовании REVEAL было продемонстрировано, что уровень ДНК HBV  $\geq 2000$  МЕ/мл указывает на повышенный риск развития ГЦК, в то время как риски у пациентов с ДНК HBV <2000 МЕ/мл значительно ниже. Те же авторы в той же популяции показали высокую корреляцию между уровнем HBsAg и развитием ГЦК: 20-летний кумулятивный риск ГЦК составлял 1,4; 4,5 и 9,2% у пациентов с уровнем HBsAg <100, 100-999 и  $\geq 1000$  МЕ/мл соответственно. В исследовании ERADICATE, также проводившемся в Азии, была продемонстрирована

связь между уровнем HBsAg, но не ДНК, и развитием ГЦК у HBeAg-негативных больных ХГВ. У пациентов с уровнем ДНК <2000 МЕ/мл уровень qHBsAg <1000 МЕ/мл указывает на низкий (2%) риск развития ГЦК в течение 20 лет, в то время как при qHBsAg >1000 МЕ/мл этот показатель составляет 8%. Связи между уровнем qHBsAg и риском развития ГЦК у пациентов с уровнем ДНК >2000 МЕ/мл не выявлено. Также подобной связи не обнаружено и у HBeAg-позитивных пациентов. На основании этого был предложен алгоритм определения риска прогрессирования заболевания и соответствующего наблюдения за HBeAg-негативными пациентами – представителями монголоидной расы (рис. 6). Безоговорочно перенести эти данные на всю популяцию больных ХГВ нельзя, поскольку в упомянутых исследованиях, выполненных в Азиатском регионе, преобладали генотипы В и С HBV.

## Ближайшие перспективы

Очевидно, что использование qHBsAg, ДНК HBV и уровня сывороточных трансаминаз позволяет достаточно точно и в краткие сроки решить вопрос о наличии носительства вируса или активного гепатита у HBeAg-негативных больных. Необходимы дополнительные исследования, которые бы показали преимущества использования такого подхода для решения вопроса о необходимости проведения ПВТ.

Влияние возраста на уровень qHBsAg изучено недостаточно. Очевидно, что у пациентов с тяжелым фиброзом величина показателя может быть меньше, чем у больных с мягким или умеренным фиброзом. В то же время низкая концентрация qHBsAg во многих моделях оценивается как благоприятный прогностический фактор для спонтанного выздоровления или прекращения ПВТ. Очевидно, что в этой ситуации гистологическая оценка уровня фиброза и его влияния на уровень qHBsAg является совершенно необходимой.

Развитие лабораторной техники, возможно, позволит уточнить прогностическую роль различных форм HBs-протеина для мониторинга естественного течения заболевания или эффективности ПВТ. Пока что явно недостаточно данных, чтобы определить значимость исследования qHBsAg для мониторинга пациентов, завершивших ПВТ, в частности в прогнозировании HBsAg-сероверсии.

Не вызывает сомнения необходимость унификации использования qHBsAg для мониторинга естественного течения заболевания и ПВТ с закреплением рекомендаций в континентальных руководствах по HBV-инфекции.

## Выводы

- У HBeAg-позитивных больных:
  - высокий уровень HBsAg (около 100 000 МЕ/мл) может быть свидетельством иммунотолерантной фазы инфекции;
  - уровень qHBsAg >3,85  $\log_{10}$  МЕ/мл указывает на отсутствие или минимальный фиброз (F0-1 по шкале METAVIR).
- У HBeAg-негативных больных уровень HBsAg <1000 МЕ/мл указывает:
  - на неактивное носительство;
  - низкий риск реактивации инфекции;
  - минимальный риск развития ГЦК.
- У HBeAg-негативных больных уровень HBsAg <100 МЕ/мл может быть предиктором спонтанного клиренса HBsAg.

Список литературы находится в редакции.

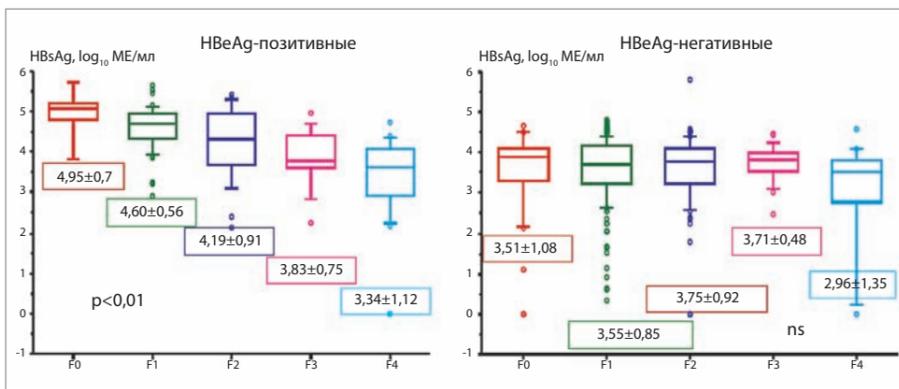


Рис. 5. qHBsAg 3,85  $\log$  МЕ/мл позволяет разделить HBeAg-позитивных больных с F0-1 и F2-4

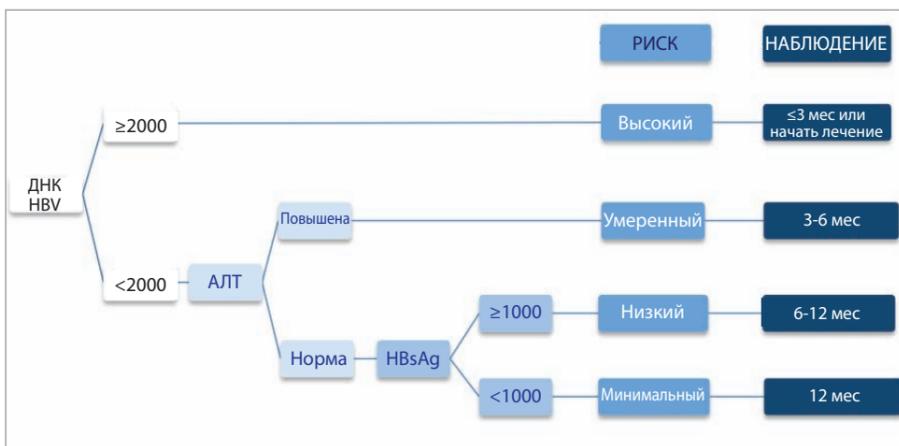
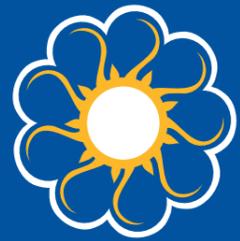


Рис. 6. Алгоритм определения риска прогрессии HBV-инфекции у HBeAg-негативных больных и периодичность наблюдения



**СІНЕВО**  
медична лабораторія

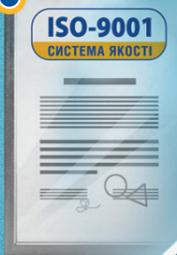
# НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

Понад 150 лабораторних  
центрів у 34 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ  
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний  
контроль якості



Найкраще світове  
обладнання



Автоматизований  
лабораторний процес



Більше ніж 1500  
лабораторних тестів

9353 Вірус гепатиту В (HBV),  
HBs-антиген (СМІА),  
кількісне визначення

1035 Вірус гепатиту В (HBV), HBsAg,  
якісне визначення

2007 Вірус гепатиту В (HBV), HBeAg

1622 Пакет № 174

«Первинний скринінг  
на гепатити В і С»

(4 показники; HBsAg, HBcorAg, антитіла сумарні,  
HCV, антигени cor, NS3, NS4, NS5,  
антитіла IgG, HCV, антитіла IgM)

**0 800 50 70 30**

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

**www.synevo.ua**



facebook.com/SynevoLab

# КОНТРОЛОК®

antoprazole

## Надійний контроль кислотності\*, 1



## ДЕКСІЛАНТ

### декслансопразол

## Єдиний ІПП із ДВОФАЗНИМ вивільненням<sup>2, 3</sup>



# 24 години

Схвалено FDA



## Розширюючи можливості контролю кислотності\*, 2, 3

**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ.** 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. Підтримує лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до групи інгібіторів протонної помпи. Дексілант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H<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:** №УА/13660/01/01, №УА/13660/01/02.

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату КОНТРОЛОК®.** Діюча речовина. Пантопразол. **Лікарська форма.** Таблетки, резистентні до шлункового соку, які містять 20 мг або 40 мг пантопразолу; порошок для приготування розчину для ін'єкцій — 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію, що еквівалентно 40 мг пантопразолу. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітор протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Для ерадикації *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, викликаними цим мікроорганізмом, у поєднанні з певними антибіотиками. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золлінгера-Елісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол пригнічує секрецію соляної кислоти шлунка шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. **Побічні реакції.** Біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, метеоризм, алергічні реакції, головний біль. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Такеда ГмбХ, Німеччина / Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №УА/0106/02/01, №УА/0106/01/02, №УА/9054/01/01.

Повна інформація про препарати міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. 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. Scholten T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587-594. 2. Hershovici T., Jha L., Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. Ann Med 2011;1-9. 3. Vakily 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. ІПП — інгібітор протонної помпи, FDA (Food and Drug Administration) — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США. \* Кислотність шлункового соку. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

