



№ 2 (32)  
 травень 2014 р.  
 20 000 примірників  
 Передплатний індекс 37635

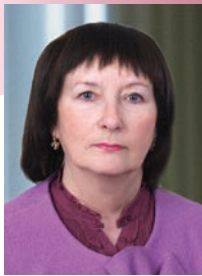
**Гастроентерологія**  
**Гепатологія**  
**Колопроктологія**



Доктор медицинских наук,  
 профессор  
**Сергей Ткач**

**Эозинофильные эзофагиты –  
 новая проблема  
 в гастроэнтерологии**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медицинских наук,  
 профессор  
**Галина Фадеенко**

**Ассоциированное течение  
 хронического панкреатита  
 и кислотозависимых  
 заболеваний**

Читайте на сторінці **22**



Доктор медицинских наук  
**Елена Колесникова**

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

Читайте на сторінці **34**



Доктор медицинских наук,  
 профессор  
**Игорь Скрыпник**

**Цирроз печени: современный  
 взгляд на проблему**

Читайте на сторінці **43**



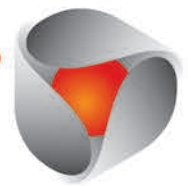
Доктор медицинских наук,  
 профессор  
**Юрий Марушко**

**Транзиторна лактазна  
 недостатність у дітей**

Читайте на сторінці **47**



**Гептрал<sup>®</sup>** АДЕМЕТИОНІН  
 ОДНА ЖИЗНЬ – ОДНА ПЕЧЕНЬ



**ЛЕЧЕНИЕ ОБЫЧНО НАЧИНАЮТ с парентерального  
 использования или применения таблеток**

Масса тела		Начальная терапия	Начальная или поддерживающая терапия	
	ОТ	1  в/в до 2-х недель	1  2 р. / день	
	ДО	1-2  в/в до 2-х недель	1-2  2 р. / день	
	ОТ	1-2  в/в до 2-х недель	1-2  2 р. / день	
	ДО	2  в/в до 2-х недель	2  2 р. / день	

Эффективность Гептрала<sup>®</sup> зависит от дозы и длительности применения.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 2 этаж, тел.: +380 (44) 498 60 80, факс: +380 (44) 498 60 81.

Инструкция по медицинскому применению препарата Гептрал<sup>®</sup>.





# УРСОЛІВ

Урсодезоксихолевая кислота

капсулы  
**250 мг**

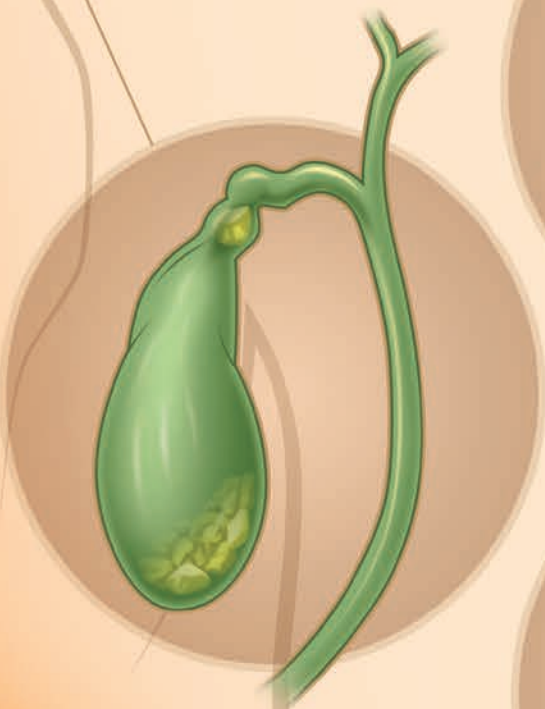
**№50**

Информация  
для врачей  
и работников  
здравоохранения

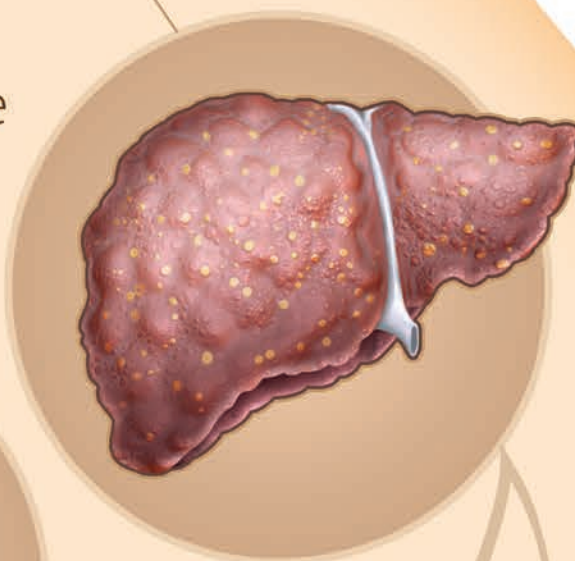
## Время растворять камни



Холестериновые  
камни



Стеатогепатит



Рефлюкс  
гастрит



Урсолив —  
родом из Италии!



**ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО «МЕГА ЛАЙФСАЕНСИЗ  
ПАБЛИК КОМПАНИ ЛИМИТЕД» В УКРАИНЕ:**

03035, г. Киев, Соломенская пл. 2, офис 100

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

**MEGA**  
We care



# Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих із синдромом холестази

**Холестаз – зменшення надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушення її утворення (синтезу, секреції), ескреції та/або виведення (відтоку) [1].**

**Розрізняють позапечінковий і внутрішньопечінковий холестаз (табл. 1). У першому випадку мова йде про механічну жовтяницю, при якій відбувається обструкція і/або механічне пошкодження позапечінкових жовчних проток. Внутрішньопечінковий холестаз зумовлений порушенням утворення і транспорту жовчі в гепатоцитах або пошкодженням жовчних проток (чи поєднанням цих механізмів). Внутрішньопечінковий холестаз поділяється на інтралобулярний холестаз, викликаний ураженням гепатоцитів (гепатоцелюлярний) та каналців (каналікулярний), і екстралобулярний (дуктулярний), пов'язаний з ураженням жовчних проток [2].**

Основні клінічні прояви холестази (як гострого, так і хронічного) – свербіж шкіри, жовтяниця та порушення всмоктування жирів.

Свербіж шкіри, жовтяниця спостерігаються у разі істотного порушення ескреторної функції гепатоцитів (>80%) і не є ранніми ознаками захворювання. Свербіж суттєво погіршує якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Імовірно, сполуки, що спричиняють свербіж (пруритогени), синтезуються в печінці (на користь цього свідчить зникнення свербіння в термінальній стадії печінкової недостатності). Традиційно свербіж шкіри пов'язують із затримкою жовчних кислот у шкірі і подразненням нервових закінчень дерми й епідермісу. Водночас прямої кореляції між ступенем вираження свербіння і рівнем жовчних кислот у сироватці крові виявити не вдається.

Маркерами хронічного холестази є ксантоми (плоскі або припідняті, м'які, жовтого кольору, зазвичай навколо очей, а також у складках долонь, під молочними залозами, на шиї, грудях або спині), що є наслідком затримки ліпідів в організмі. Туберозні ксантоми (у вигляді горбків) виявляються на розгинальних поверхнях у ділянці великих суглобів, сідниць, у місцях, що піддаються тиску, рубцевих змін шкіри.

Недостатній вміст жовчних кислот у просвіті кишечника супроводжується порушенням всмоктування жирів, розвитком стеатореї, схудненням, формуванням дефіциту жиророзчинних вітамінів (А, D, К, Е). Ступінь вираження стеатореї зазвичай відповідає такому жовтяниці.

Тривалий холестаз ускладнюється утворенням каменів у жовчній системі. За наявності каменів або після операцій на жовчних протоках, особливо у хворих з печінково-кишковими анастомозами, часто приєднуються бактеріальний холангіт (класичну триаду становлять біль у правому підребер'ї, лихоманка з ознобами, жовтяниця).

Синтетична і детоксикаційна функції печінки при холестазі довгий час залишаються збереженими, при тривалій холестатичній жовтяниці (3-5 років) розвивається печінково-клітинна недостатність.

Основна біохімічна ознака холестази – підвищений рівень жовчних кислот у сироватці крові. Визначення рівня жовчних кислот є доцільним як для ранньої діагностики холестази, так і для спостереження за його

перебігом. Лужна фосфатаза (ЛФ) – першорядний ензиматичний маркер холестази. Нормальний рівень ЛФ не виключає наявності холестази. Для підтвердження діагнозу необхідно дослідити рівень лейцинамінопептидази (ЛАП) і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТ). Чутливість  $\gamma$ -ГТ при холестазі в 9 разів вища, ніж чутливість ЛАП, і в 6 разів вища, ніж чутливість ЛФ. Однак специфічність ЛАП вища, ніж специфічність  $\gamma$ -ГТ і ЛФ. У деяких випадках при холестазі спостерігається підвищення активності ЛФ і ЛАП за нормального рівня  $\gamma$ -ГТ. Ці ензими розміщені на каналікулярній мембрані гепатоциту. У нормі, а тим більше при холестазі, вони вивільнюються завдяки детергентній дії жовчних кислот і, таким чином, потрапляють у жовч і кров.

Підвищується рівень холестерину (ХС) з переважним збільшенням вмісту вільного ХС, збільшується рівень фосфоліпідів, ліпопротеїну Х.

Жовтяниця не завжди супроводжує холестаз. У разі обструкції позапечінкових жовчних шляхів розвивається механічна жовтяниця. Жовтяниця може бути наслідком рефлюксу білірубину з каналців у кров або транспорту білірубину через синусоїдальну мембрану, а також у низці випадків виникає в результаті метаболічної дисфункції гепатоцитів.

При холестазі збільшується вміст міді в сироватці крові. У разі тривало існуючого холестази мідь відкладається в органах, визначається кільце Кайзера-Флейшера в рогівці (як при хворобі Вільсона-Коновалова). Накопичувана мідь не має токсичних властивостей.

При проведенні диференційно-діагностичного пошуку, зокрема за відсутності розширення жовчних проток, необхідним є дослідження рівня імуноглобулінів,  $\alpha$ -фетопропротеїну, антитіл. Слід мати на увазі, що виявлення антитіл при холестазі може бути хибнопозитивним феноменом, оскільки в цьому випадку антитіла не ескретуються з жовчю.

За лабораторними параметрами неможливо відрізнити внутрішньо- і позапечінковий холестаз.

Ультразвукове дослідження (УЗД) в 90-95% випадків дозволяє ідентифікувати обструктивний холестаз і механічну жовтяницю. Зазвичай можна розрізнити проксимальні і дистальні ураження жовчних проток.

Комп'ютерна томографія (КТ) має 74-96% чутливість і 90-94% специфічність у діагностиці холестази. У складних

випадках виконується магнітно-резонансна холангіографія (МРХ). Якщо дані МРХ не дозволяють ідентифікувати причину холестази, необхідно провести ендоскопічну ретроградну холангіографію (ЕРХПГ), а якщо це технічно неможливо – позитронно-емісійну томографію (ПЕТ).

Якщо результати попереднього діагностичного пошуку неоднозначні, виконують біопсію печінки. Однак навіть гістологічне дослідження не завжди дозволяє надійно відрізнити внутрішньо- і позапечінковий холестаз [3, 4].

Різноманітність уражень печінки, що супроводжуються холестазом, ставить перед лікарем складне завдання щодо вибору правильної тактики ведення пацієнтів з такими ураженнями.

За наявності механічної перешкоди відтоку жовчі виконують хірургічне або ендоскопічне втручання. При відновленні пасажу жовчі рекомендовано призначити пацієнтам урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) у дозі 10-15 мг/кг/добу.

Функціональний холестаз вимагає ретельного аналізу етіологічного чинника і його елімінації. Заходи загального порядку полягають у зменшенні споживання нейтрального жиру з їжею (<40 г/добу) з додатковим призначенням тригліцеридів (ТГ) із середньою довжиною ланцюга (>40 г/добу), усуненні дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, кальцію (1 г/добу), а також електролітів і цинку. Для зменшення розчухів слід рекомендувати хворим коротко стригти нігті і збільшити фізичну активність.

У багатьох роботах показано високу ефективність УДХК в терапії холестази. УДХК є третинною жовчною кислотою і синтезується із 7-кетолітохолової кислоти, яка, у свою чергу, є продуктом бактеріального окислення хенодесоксихолевої кислоти. Завдяки високій гідрофільності і слабкому міцелоутворенню УДХК є нетоксичною сполукою. УДХК екстрагується в печінці, зв'язується з гліцином і таурином і виділяється з печінки в жовч, у кишечнику вона розщеплюється і дегідрокислюється в літохолову кислоту. Близько 50-70% препарату виводиться з жовчю.

УДХК впливає на основні ланки патогенезу холестатичних захворювань печінки за такими напрямками:

- захист пошкоджених холангіоцитів від токсичного впливу гідрофобних жовчних кислот;
- стимуляція біліарної секреції;
- стимуляція метаболізму жовчних кислот;
- пригнічення апоптозу гепатоцитів.

Залишається до кінця не вивченим, який із цих механізмів відіграє вирішальну роль в ефективності УДХК при лікуванні холестатичних захворювань печінки. Очевидно, ефективність зазначеного препарату залежить як від особливостей захворювання печінки, так і від його стадії. Наприклад, на ранніх етапах первинного біліарного цирозу (ПБЦ), коли ескреторна функція клітин печінки ще не порушена, захист холангіоцитів від токсичного впливу жовчних кислот більш значущий, ніж стимуляція біліарної секреції, тоді як на пізніх стадіях ПБЦ стимуляція біліарної секреції відіграє більш важливу роль у запобіганні затримці в гепатоцитах гідрофобних жовчних кислот та інших токсичних речовин.

Накопичені дані дозволяють згрупувати основні терапевтичні ефекти УДХК таким чином.

1. Холеретичний ефект:
  - витіснення пулу токсичних гідрофобних жовчних кислот за рахунок їх конкурентного захоплення рецепторами в клубовій кишці;
  - стимуляція екзоцитозу в гепатоцитах шляхом активації Са-залежної  $\alpha$ -протеїнази, що спричиняє зменшення концентрації гідрофобних жовчних кислот;
  - індукція бікарбонатного холерезу, що підсилює виведення гідрофобних жовчних кислот у кишечник.
2. Цитопротекторний ефект (вбудовування УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що сприяє стабілізації останньої та підвищенню стійкості до пошкоджувальних чинників).
3. Антиапоптотичний ефект (зниження концентрації іонізованого кальцію в клітинах, що запобігає виходу цитохрому С з мітохондрій і блокує активацію каспаз і апоптоз холангіоцитів).

Продовження на стор. 21.

Таблиця 1. Основні причини холестази (Барановський А.Ю. та ін., 2012)

Позапечінковий холестаз	Внутрішньопечінковий холестаз	
	Гепатоцелюлярний	Холангіоцелюлярний
Холелітаз Холангіокарцинома Стиснення жовчних шляхів (лімфатичні вузли у воротах печінки, пухлини підшлункової залози, великого дуоденального соска) Холангіт, перихолангіт Панкреатит, кісти, абсцес підшлункової залози Паразитарні інфекції: фасциольоз, аскаридоз, клонорхоз, опісторхоз, ехінококоз Кісти загальної жовчної протоки Дивертикули дванадцятипалої кишки Аневризма печінкової артерії Атрезія жовчних проток Первинний склерозуючий холангіт Синдром Мірізі	Медикаментозний (у т.ч. гормональні контрацептиви) Сепсис-, ендотоксемія-індукований холестаз Вірусні гепатити Алкогольний і неалкогольний стеатогепатит Холестаз при тривалому парентеральному харчуванні Генетичні порушення: доброякісні і злаякісні сімейні холестази, внутрішньопечінковий холестаз вагітних, еритропоетична порфірія, синдром Алажиля Малігнізуючі інфільтративні захворювання, захворювання крові, метастатичні пухлини Доброякісні інфільтративні захворювання: амілоїдоз, саркоїдоз, інші гранульоматози Паранеопластичні синдроми: ходжкінська лімфома, ренальна карцинома Нодулярна регенеративна гіперплазія Васкулярні захворювання: синдром Бадда-Кіарі, венооклюзивна хвороба, правшлункова серцева недостатність Цироз печінки	Медикаментозний (у т.ч. гормональні контрацептиви) Первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт, синдром їх перехресту з аутоімунним гепатитом IgG4-асоційований холангіт Ідіопатична дуктопенія Біліарна гамартома Синдром Каролі Вторинний склерозуючий холангіт: холангіолітаз, ішемічна холангіопатія, інфекційний холангіт, асоційований з ВІЛ, та інші форми імунодепресії



# Внимание! Новая упаковка препарата Дуспаталин®

## Nota bene!

- Положительный эффект сохраняется 6 месяцев после 8 недель лечения больных СРК и билиарной дисфункцией<sup>1</sup>
- Тропное действие на мускулатуру ЖКТ<sup>2</sup>
- Изученная безопасность и возможность длительного применения<sup>2,3</sup>



! В 2014 году обе упаковки  
могут быть в обращении.

\*Перевод (лат.) Обрати внимание!

Препарат в предыдущей упаковке может находиться в продаже до окончания срока пригодности.

### Краткая информация о препарате **ДУСПАТАЛИН®** (DUSPATALIN®)

**Регистрационное свидетельство:** № UA / 8813 /02/ 01. **Действующее вещество:** 1 капсула содержит мебеверина гидрохлорида 200 мг; **Лекарственная форма.** Капсулы пролонгированного действия, твердые. Код АТС: А03 А А04. Средства, применяемые при функциональных желудочнокишечных расстройствах. Синтетические антихолинергические средства, эстерифицированные третичные амины. **Показания.** Взрослые и дети старше 10 лет • симптоматическое лечение абдоминальной боли и спазмов, расстройств кишечника и ощущения дискомфорта в области кишечника при синдроме раздраженного кишечника; • лечение желудочно-кишечных спазмов вторичного генеза, вызванных органическими заболеваниями. **Способ применения и дозы.** Для перорального применения. Взрослым и детям старше 10 лет принимать по 1 капсуле 2 раза в сутки. Капсулы запивать достаточным количеством воды (не менее 100 мл). Не разжевывать. **Особенности применения.** Нет. Применение в период беременности или кормления грудью. Существуют только очень ограниченные данные о применении мебеверина беременным. Дуспаталин® не рекомендуется применять во время беременности. Дуспаталин® не следует применять в период кормления грудью. Дети. Не следует применять Дуспаталин® капсулы детям до 3 лет из-за отсутствия клинических данных для этой возрастной категории. Также не следует применять Дуспаталин®, капсулы, детям в возрасте от 3 до 10 лет из-за высокого содержания действующего вещества. **Побочные реакции.** Наблюдались аллергические реакции преимущественно со стороны кожи (частоту по имеющимся данным оценить невозможно). Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность (анафилактические реакции). Со стороны кожи и подкожной клетчатки: крапивница, ангионевротический отек, отек лица и высыпания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из неактивных компонентов препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Проводились исследования взаимодействия с алкоголем. Исследования in vitro и in vivo на животных продемонстрировали отсутствие какоголибо взаимодействия Дуспаталин® и этанола. Категория отпуска. По рецепту. Полная информация находится в инструкции для медицинского применения препарата.

1. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Абдоминальная боль: стратегия выбора «идеального» спазмолитика // Здоровье Украины, 2010; 3: 16-17

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуспаталин®

3. Климов А. Е. Дуспаталин® в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей РМЖ 2003; 11(5): 285-288

#### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщать в представительство Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефонам (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080

**За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Абботт в Украине:**

01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110

Тел.: +38 (044) 4986080

Факс: +38 (044) 4896081

PR-UA-DUS-17(04/14)

**Abbott**  
A Promise for Life



# Постхолецистэктомический синдром: мировой опыт и современные представления

**Во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ), которая является главной причиной холецистэктомии. Однако многие пациенты продолжают испытывать болевые и диспепсические симптомы после удаления желчного пузыря [1, 12]. Также могут присоединяться нарушения, обусловленные новыми условиями функционирования желчевыводящих путей и гастродуоденальной зоны. В данном сообщении раскрыт исторический и современный смысл такого понятия, как постхолецистэктомический синдром, рассмотрен диагностический алгоритм, подходы к консервативному и оперативному лечению персистирующих и вновь возникающих расстройств у пациентов, перенесших холецистэктомию.**

## Определение и терминология

В 1947 г. N.A. Womack и R.L. Crider ввели термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) для обозначения продолжающихся или вновь возникающих симптомов со стороны органов пищеварения у пациентов, которые перенесли операцию по удалению желчного пузыря [12]. Сегодня существует мнение, что это не совсем корректный термин. Холецистэктомия — это операция необходимого при критическом холецистолитиазе и/или нефункционирующем желчном пузыре, но это не метод лечения ЖКБ. По данным нескольких независимых исследований с большими выборками, примерно у половины пациентов холецистэктомия оставляет проблемы болевого синдрома и диспепсии нерешенными, но не вызывает новых симптомов [7, 11]. В большинстве случаев причиной симптомов, которые объединяются термином ПХЭС, является не операция как таковая, а неправильный или неуточненный предоперационный диагноз и, соответственно, неадекватная терапия, которая продолжается и после операции. В то же время нельзя отрицать, что при отсутствии желчного пузыря нарушается депонирование и выведение желчи. Связанные с этим поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые, по некоторым данным, развиваются у каждого второго пациента, все-таки следует считать прямыми последствиями операции [1, 11-13]. По мнению многих авторов, термин ПХЭС в прямом значении должен применяться только в тех случаях, когда он обусловлен выпадением функций желчного пузыря в связи с его удалением [14-16]. Но на практике ПХЭС — это лишь собирательное понятие, предварительный диагноз, который всегда требует уточнения [3-6]. Органические или функциональные причины симптомов, которые «вкладываются» в определенные нозологии, удается обнаружить у большинства пациентов после обследования [1, 11]. Многие данные свидетельствуют в пользу преобладания функциональных нарушений желчевыводящих путей, в частности дисфункции сфинктера Одди. Согласно Римскому консенсусу по функциональным расстройствам органов пищеварения от 1999 г. (Римские критерии II) термин «дисфункция сфинктера Одди» рекомендуется использовать вместо терминов «постхолецистэктомический синдром» и «билиарная дискинезия».

## Эпидемиологические данные и факторы риска

Разными исследователями предпринимались попытки определить предрасполагающие факторы и группы повышенного риска развития ПХЭС. Из-за гетерогенности исследований и применяемых критериев ПХЭС убедительных данных собрано мало, но получены некоторые закономерности.

- После urgentных холецистэктомий ПХЭС развивается чаще, чем после плановых [13].

- Если операция выполняется по поводу калькулезного холецистита, вероятность

развития ПХЭС составляет 10-25%, если камни в желчном пузыре отсутствовали — до 50%, что может указывать на преимущественно функциональный характер симптомов у больных, перенесших холецистэктомию [6-8].

- У пациентов с длительностью симптомов до операции меньше 1 года частота развития ПХЭС составила 15,4%, при длительности 1-5 лет — 21%, 6-10 — 31%, более 10 лет — 34%, то есть прослеживается прямая зависимость от стажа заболевания, потребовавшего выполнения холецистэктомии. Этими данными некоторые авторы обосновывали опасность задержки оперативного лечения ЖКБ, так как «со временем заболевание желчного пузыря становится заболеванием всего билиарного тракта» [10, 14, 15].

- ПХЭС страдают чаще женщины (28%), чем мужчины (15%) [3, 5, 9].

- Данные о развитии ПХЭС в разных возрастных группах не позволяют вывить единой закономерности, но в молодом возрасте (до 40 лет) прослеживается тенденция к более высокой заболеваемости, чем в группах старше 50 лет [10, 13].

- В целом общий риск развития ПХЭС у всех пациентов, перенесших холецистэктомию, составляет, по разным данным, от 5 до 30% с наиболее обоснованными границами 10-15% [11, 15].

## Клинические проявления и патогенез

ПХЭС характеризуется разнообразием неспецифических симптомов: желчные и кишечные колики, другие болевые ощущения, желтуха, лихорадка, диарея, тошнота, вздутие и другие, которые могут встречаться в разных комбинациях, что лишь подтверждает их патогенетическую неоднородность и требует внимательного обследования пациента для уточнения диагноза.

Удаление желчного пузыря, который служит естественным резервуаром для накопления желчи, нарушает процессы желчевыведения и энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Постоянное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку в межпищеварительные периоды (вместо выдачи порциями «по требованию» после приемов пищи) и раздражение слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ агрессивными желчными кислотами при недостаточности сфинктерного аппарата может становиться причиной гастритов и эзофагитов с соответствующими клиническими проявлениями диспепсии. Некоторые авторы сообщают о том, что именно гастрит является самым частым вариантом ПХЭС и развивается у 30-50% пациентов [7]. У пациентов с ЖКБ часто обнаруживается дуоденогастральный рефлюкс желчных кислот, который усиливается после удаления функционирующего, но не изменяется при удалении нефункционирующего желчного пузыря, что наводит на мысль о дискинетической природе наблюдаемых симптомов [15].

Второе возможное последствие нарушения желчевыведения — диарея и кишечные колики вследствие раздражения слизистой оболочки толстой кишки

деконъюгированными желчными кислотами и нарушения всасывания [12].

Удаление желчного пузыря по поводу калькулезного холецистита не избавляет больных от обменных нарушений, которые привели к развитию ЖКБ. У большинства больных после холецистэктомии определяется литогенная желчь с низким холатохолестериновым коэффициентом. Изменение химического состава желчи и хаотическое ее поступление в двенадцатиперстную кишку нарушают переваривание и всасывание жиров и других веществ липидной природы, уменьшают бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к контаминации двенадцатиперстной кишки патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, ослаблению роста и функционирования нормальной кишечной микрофлоры, расстройству печеночно-кишечной циркуляции и снижению общего пула желчных кислот [1, 13].

Есть предположение, подтвержденное данными инструментальных методов, что резервуарная функция желчного пузыря после его удаления может компенсироваться расширением вне- и внутривисцеральных желчных протоков, что, однако, не проходит бесследно для печени, так как повышает риск воспалительного ответа, активирует формирование соединительной ткани и может приводить к развитию портального и перипортального гепатита с фиброзом печени, переходящим в цирроз [14].

Вторая частая причина ПХЭС, а именно его болевого компонента — дискинезия желчевыводящих путей, в частности спазм сфинктера Одди, который является основным регулятором поступления желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Спазм сфинктера Одди следует заподозрить у каждого пациента с продолжающимися после холецистэктомии спастическими болями. Примерно в 30% случаев после тщательного обследования подтверждается связь симптомов с функциональными нарушениями [8, 11].

Длительный спазм сфинктера приводит к компрессионной дилатации желчевыводящих путей, стазу желчи и создает условия для инфицирования и литогенеза. Этим можно объяснить обнаружение конкрементов в желчных путях через несколько лет после холецистэктомии, что нередко истолковывается как ошибка хирургов. По данным исследователей, у 56% пациентов, перенесших холецистэктомию, обнаруживались морфологические изменения желчевыводящих путей, включая стенозирование и камнеобразование [10-12]. Конкременты желчных протоков (не удаленные во время операции или новообразованные) являются самой частой билиарнозависимой причиной ПХЭС: в исследовании с участием 10 859 пациентов, перенесших холецистэктомию, обструкция общего желчного протока была обнаружена в 1,8% случаев, из них 80% были обусловлены именно конкрементами [3, 4, 11].

Таким образом, функциональная патология (спазм сфинктера Одди) во многих случаях не только является источником болевого синдрома как до, так и после операции, но и служит пусковым фактором серьезных органических изменений — холангита, камнеобразования и обструкции желчных протоков, для коррекции которых могут потребоваться повторные инвазивные вмешательства. Именно в своевременной диагностике и терапии функциональных нарушений билиарного тракта кроется потенциал профилактики ПХЭС и облегчения состояния пациентов еще до операции.

Стенозирование большого дуоденального сосочка или дистальных отделов общего желчного протока становится причиной ПХЭС у 34-45% пациентов. Даже при отсутствии морфологических признаков билиарной обструкции у пациентов, перенесших холецистэктомию, можно обнаружить воспалительные изменения фатерова сосочка. Стенозирующий папиллит может играть двойную роль: как причина фибротического стеноза, а чаще как последствие холедохолитиаза или холангита.

Кроме проблем, связанных с нарушением депонирования и выведения желчи, причинами ПХЭС могут быть послеоперационные осложнения, из которых самыми частыми являются спаечно-адгезивный процесс и рубцовые стенозы желчных протоков [9]. Такие причины послеоперационных симптомов, как несостоятельность швов билиодигестивных анастомозов, подтекание желчи или выход камней в брюшную полость, следует трактовать, скорее, как ятрогенные.

## Методы обследования для уточнения причин ПХЭС

Обследование пациента с жалобами, которые сохраняются или возникают после холецистэктомии, должно быть направлено на выявление органических или функциональных причин симптомов и исключение серьезных осложнений или ошибок оперативного вмешательства. В urgentных случаях может потребоваться хирургическая ревизия, но первыми шагами в диагностическом алгоритме при болевом синдроме и диспепсии должны быть опрос, физикальное обследование пациента и тщательное сопоставление полученных данных с предоперационной клинической картиной, чтобы выяснить, появились ли новые симптомы или они те же, что и до операции.

## Диагностический алгоритм

Важную информацию предоставляют лабораторные анализы. О холестазах и поражении печени свидетельствует повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы, печеночных трансаминаз.

Эзофагогастродуоденоскопия — обособанный метод инструментальной диагностики при ПХЭС, он позволяет оценить состояние слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ и визуализировать фатеров сосочек двенадцатиперстной кишки, оценить его анатомическое строение, признаки воспаления, желчной гипертензии, что в дальнейшем играет важную роль при выполнении транспапиллярных хирургических вмешательств.

Ультразвуковое исследование — доступный неинвазивный метод для быстрой

Продолжение на стр. 6.



П.В. Огородник, д.м.н., профессор, А.Г. Дейниченко, Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

## Постхолецистэктомический синдром: мировой опыт и современные представления

Продолжение. Начало на стр. 5.

оценки состояния печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей. Обычно после холецистэктомии при УЗИ можно увидеть расширение общего желчного протока до 10 мм. Расширение больше 12 мм, как правило, свидетельствует о дистальной обструкции, вызванной камнем, стриктурой желчного протока или ампулярным стенозом [4, 9].

В связи с анатомической близостью желчевыводящих и панкреатических путей причины симптомов, истолкованных как ПХЭС, могут иметь панкреатическое происхождение. Компьютерная томография помогает в выявлении таких причин, как хронический панкреатит или псевдокисты ПЖ. Вероятность развития хронического панкреатита находится в прямой зависимости от стажа ЖКБ [14, 15].

Наиболее информативным методом диагностики у пациентов с клинико-лабораторными признаками обструктивной желтухи, а также при наличии необъясненного болевого синдрома считается эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — сочетание эндоскопии с контрастной рентгенографией [9, 10]. Ей нет равных по возможностям визуализации ампулы, желчевыводящих и панкреатических протоков, хотя эта процедура считается инвазивной, требует седации пациента и может вызывать серьезные осложнения. Именно исследования с применением ЭРХПГ показали, что по меньшей мере у 50% пациентов с ПХЭС причиной симптомов является патология билиарного тракта и что большинство этих состояний являются функциональными по природе. Опытный специалист при выполнении ЭРХПГ может подтвердить диагноз билиарной дискинезии, проведя дополнительные измерения — билиарную и ампулярную манометрию. Общим признаком дисфункции сфинктера Одди является задержка выведения контраста. Общий желчный проток в норме освобождается от контраста за 25–30 мин. Нормальное давление сфинктера Одди — меньше 30 мм рт. ст. По мере совершенствования технологии ЭРХПГ появляется возможность определять ретроградные сокращения сфинктера или повышенную частоту сокращений (так называемую тахидию).

Определенное значение имеет провокационный морфино-простигминовый тест, когда парентеральное введение препаратов вызывает спазм сфинктера Одди. Однако диагностическая ценность данного теста ограничена его низкой чувствительностью и специфичностью, кроме того, он провоцирует болевой приступ.

**Следует помнить, что наблюдаемые нарушения тонуса сфинктерного аппарата билиарного тракта и расширение общего желчного протока носят неспецифический характер. Они могут выявляться после холецистэктомии у асимптомных пациентов, быть причиной применения некоторых лекарств, влияющих на гладкомышечный тонус, и почти всегда сопровождаются структурными изменениями желчных протоков и холедохолитиазом [8, 12]. Поэтому данные УЗИ и ЭРХПГ следует интерпретировать в комплексе с клинической картиной и результатами биохимических тестов.**

ЭРХПГ — это не только диагностическая, но и терапевтическая процедура. Во время исследования могут быть выполнены папиллосфинктеротомия

при стенозе сфинктера Одди, экстракция конкрементов, механическая литотрипсия, дилатация стриктур желчных протоков.

При помощи ЭРХПГ можно подтвердить функциональный характер болевого синдрома еще до холецистэктомии.

Необходимо отметить важную роль в диагностике ПХЭС эндосонографии (ультразвуковой датчик в эндоскопе) и магнитно-резонансной панкреатохолангиографии, которые успешно прошли испытания и очень часто применяются в последние годы. Однако выполнить эти исследования пока возможно только в специализированных, хорошо оснащенных клиниках.

### Медикаментозная терапия ПХЭС

Терапия ПХЭС должна быть направлена на выявленные причины и патогенетические механизмы симптомов. Задачи лечения — нормализовать физико-химические параметры желчи, восстановить проходимость сфинктера Одди, откорректировать процессы пищеварения и моторику тонкой кишки для профилактики дуоденальной гипертензии и дуоденогастрального рефлюкса, восстановить состав кишечной микрофлоры.

Для профилактики образования желчных сладжей или камней во внепеченочной билиарной системе после холецистэктомии рекомендуется [4, 9]:

- ограничение в рационе продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку);
- регулярный 4–6-кратный прием пищи;
- медленное снижение массы тела;
- назначение урсодезоксихолевой кислоты;
- обогащение рациона пищевыми волокнами.

При обнаружении признаков дуоденогастрального и/или гастроэзофагеального рефлюкса с поражением слизистых оболочек (гастрит, ГЭРБ) показана терапия, которая обычно применяется при кислотозависимой патологии — антациды по требованию, кислотосупрессивная терапия ингибиторами протонной помпы.

При наличии симптомов раздраженной толстой кишки и диареи симптоматический эффект могут оказывать спазмолитики, препараты, связывающие агрессивные компоненты желчи в ЖКТ (холестирамин), пре- и пробиотики, однако перечисленные средства не имеют доказательной базы у пациентов с ПХЭС.

Урсодезоксихолевая кислота в двойном слепом рандомизированном исследовании эффективно купировала симптомы диспепсии у пациентов после холецистэктомии ( $p=0,03$ ), но почти не влияла на болевой синдром [3, 13].

При подтвержденной дисфункции сфинктера Одди для его релаксации предлагалось применять нитраты или блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), однако эти предложения основаны на единичных успешных клинических случаях [4].

Отсутствие качественных клинических исследований медикаментозной терапии неструктурного ПХЭС является серьезным пробелом в оказании помощи данной категории больных, особенно в свете данных о важной роли дискинетических нарушений и высокой частоте осложнений инвазивных методов.

**На сегодня наиболее доказанным подходом к терапии спазма сфинктера Одди является назначение селективных миотропных спазмолитиков. Препаратом выбора является мебеверин, который обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди, оказывает прямое антиспастическое действие на гладкомышечные волокна, не вызывая при этом атонии полых органов и системных эффектов.**

В Украине представлен оригинальный препарат мебеверина гидрохлорида Дуспаталин («Абботт»).

Многочисленные клинические исследования показали, что Дуспаталин оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди и противоболевой клинический эффект как на начальных стадиях ЖКБ, так и в пред- и послеоперационном периодах при необходимости выполнения холецистэктомии [2].

В отделе лапароскопической хирургии и холелитиаза Института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова изучали клиническую эффективность Дуспаталина в лечении и профилактике ПХЭС после плановых холецистэктомий. Дуспаталин назначали в дозе 200 мг 2 раза в сутки за 15 мин до еды в течение одной недели перед операцией и в течение 3 мес после операции. Установлена высокая эффективность препарата: купирование болевого синдрома и диспепсии достигнуто в 98 и 95% случаев соответственно, нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника отмечена в 82% случаях и тенденция к ее восстановлению в 17%.

Нами отмечена польза от назначения мебеверина при подготовке к ЭРХПГ или оперативному вмешательству, в частности при патологии гепатопанкреатобилиарной зоны. Исследования показали, что лечение Дуспаталином до операции больных острым обструктивным холециститом позволяет быстрее купировать болевой синдром и раньше выполнить холецистэктомию в плановом порядке, в более короткие сроки купировать желчную колику. Кроме того, показана эффективность препарата в лечении острого панкреатита, для купирования болевого синдрома после холецистэктомии [10].

### Эндоскопическое и хирургическое лечение

Повторное оперативное вмешательство направлено на устранение таких причинных факторов обструктивного ПХЭС, как холедохолитиаз, стриктуры, спайки, а также спазм сфинктера Одди при неэффективности медикаментозной терапии. Большинство операций выполняется лапароскопическим доступом, а многие манипуляции, как уже отмечалось, могут быть выполнены во время ЭРХПГ. Открытая ревизия брюшной полости показана в основном при подозрении на серьезные ятрогенные осложнения холецистэктомии [3–5, 9].

Методом выбора при дисфункции сфинктера Одди является баллонная дилатация сосочка, а при ее неэффективности — эндоскопическая папиллосфинктеротомия, которая в большинстве случаев устраняет болевой синдром и уменьшает необходимость в повторных открытых хирургических вмешательствах. Однако предметом дискуссий остаются критерии (диаметр общего желчного протока, время освобождения от контраста при ЭРХПГ, давление сфинктера), по которым можно оценить необходимость и спрогнозировать успех вмешательства. Кроме того, по нашим данным и публикациям зарубежных авторов, частота осложнений эндоскопической сфинктеротомии (панкреатит, холангит, перфорация кишки) выше при выполнении этого вмешательства у пациентов

с дисфункцией сфинктера Одди (9,1–16%) по сравнению с больными, у которых оно выполнялось по поводу обструкции желчного протока камнями (6,4%) [5–7, 10, 14].

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия — метод выбора при папиллярном стенозе, обеспечивающая хорошие результаты у 79% пациентов, но не при дискинезии желчевыводящих путей [13]. Эффективность сфинктеропластики снижается при наличии сопутствующего хронического панкреатита [6, 8].

### Заключение

ПХЭС может иметь множество причин, связанных с некорректным и несвоевременным предоперационным диагнозом и лечебной тактикой или с последствиями собственно холецистэктомии. И в том, и в другом случае лучшим лечением ПХЭС является его профилактика. В частности, это касается пациентов с функционирующим желчным пузырем, которые должны быть тщательно обследованы на предмет функциональных причин болевого синдрома. Возможно, у части больных таким образом удастся избежать холецистэктомии путем назначения адекватной спазмолитической терапии. В таких случаях особо очевидной становится важность вопросов преемственности ведения больных и сотрудничества терапевтов, эндоскопистов и хирургов. При развившемся ПХЭС также необходимо направить все усилия на выявление конкретных причин симптомов и их устранение. По мере совершенствования диагностических технологий и углубления представлений о функциональных расстройствах ЖКТ и билиарного тракта появляются новые возможности точной диагностики и целенаправленной коррекции заболеваний и состояний, которые приводят к необходимости холецистэктомии и служат фоном для развития ПХЭС, в частности ЖКБ и дисфункции сфинктера Одди.

### Литература

1. Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, П.Г. Фоменко Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? Сучасна гастроентерологія. — № 1 (69). — 2013.
2. А.А. Ильченко. Эффективность мебеверина в профилактике холелитиаза. Гастроэнтерология. — № 1. — 2012. Приложение Consilium medicum.
3. М.Е. Ничитайло, В.В. Грубник. Минимальноинвазивная хирургия патологии желчных протоков. Киев. «Здоров'я», 2005, с. 423.
4. М.Е. Ничитайло, В.В. Грубник, И.А. Лурич, П.В. Огородник, В.П. Слободяник. Видеондоскопическая диагностика и минимальноинвазивная хирургия холелитиаза. Киев. ВСИ «Медицина», 2013, с. 295.
5. И.Л. Насташенко. Осложнения эндоскопической папиллосфинктеротомии. Український журнал малінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2001. — Т. 5. — № 4. — С. 10–13.
6. П.В. Огородник. Ендоскопічні методи лікування обтурації великого сосочка дванадцятипалої кишки. Клінічна хірургія. — 1999. — № 11. — С. 13–16.
7. П.В. Огородник, А.Г. Дейниченко, В.В. Беляев. Ранние и поздние осложнения после эндоскопических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки. Клінічна хірургія, 2006, № 9, с. 61–62.
8. Brandstatter G., Kratochvill P., Wurzer H. Dysfunction of the sphincter of Oddi as a cause of so-called postcholecystectomy syndrome. Wien Klin Wochenschr 1991; 103 (19): 577–80.
9. Coelho-Prabhu N., Baron T.H. Assessment of need for repeat ERCP during biliary stent removal after clinical resolution of postcholecystectomy bile leak. Am J Gastroenterol. Jan 2010; 105 (1): 100–5.
10. Filip M., Saftoiu A., Popescu C. et al. Postcholecystectomy syndrome — an algorithmic approach. J Gastrointest Liver Dis. Mar 2009; 18 (1): 67–71.
11. Kozloff L., Joseph W.L. Transduodenal sphincteroplasty for biliary tract disease. Am Surg 1975; 41 (3): 125–30.
12. Partington P.F. Twenty-three years of experience with sphincterotomy and sphincteroplasty for stenosis of the sphincter of Oddi. Surg Gynecol Obstet 1977; 145 (2): 161–8.
13. Redwan A.A. Multidisciplinary approaches for management of postcholecystectomy problems (surgery, endoscopy, and percutaneous approaches). Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. Dec 2009; 19 (6): 459–69.
14. Sakai Y., Tsuyuguchi T., Ishihara T. et al. The usefulness of endoscopic transpapillary procedure in post-cholecystectomy bile duct stricture and post-cholecystectomy bile leakage. Hepatogastroenterology. Jul-Aug 2009; 56 (93): 978–83.
15. Steinberg W.M. Sphincter of Oddi Dysfunction: A Clinical Controversy. Gastroenterol 1988; 95: 1409–15.
16. Walters J.R., Tasleem A.M., Omer O.S. et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. Clin Gastroenterol Hepatol. May, 6, 2009.



# Жировая болезнь печени: фокус на дислипидемию

По материалам XVI Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины  
«Пути повышения качества лечения гастроэнтерологических больных»,  
3-4 апреля, г. Киев.

Сегодня не вызывает сомнения, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это общетерапевтическая проблема, к решению которой должны быть подключены не только гастроэнтерологи и гепатологи, но и кардиологи, эндокринологи, терапевты, врачи общей практики. Как составляющая часть метаболического синдрома жировая дистрофия печени является непосредственной причиной дислипидемии, фактором усиления тромбообразования и гиперкоагуляции, прогрессирования атеросклероза; в значительной мере определяет степень сердечно-сосудистого риска и клинические исходы. В рекомендациях по ведению пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемиями подчеркивается необходимость нормализации массы тела, применения статинов, контроля гликемии и артериального давления, но недостаточно внимания уделяется коррекции нарушений функции печени как центрального органа обмена холестерина и липидов. Заведующий кафедрой внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак рассмотрел в докладе дислипидемию как результат нарушения функции печени при НАЖБП и роль медикаментозной гепатопротекции в лечении данной категории пациентов.

Докладчик напомнил, что на современном этапе НАЖБП рассматривается как печеночный манифест и одновременно важное звено патогенеза метаболического синдрома, основными составляющими которого являются абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия. НАЖБП представляет собой спектр последовательно развивающихся морфологических изменений – стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени на фоне прогрессирующих нарушений функции органа. Диагноз правомочен при отсутствии анамнестических данных о злоупотреблении алкоголем, в противном случае выявленные изменения следует трактовать как маркеры алкогольной болезни печени.

Иницирующими факторами в патогенезе НАЖБП считаются висцеральное ожирение и резистентность тканей к действию инсулина. Периферическая инсулинорезистентность приводит к снижению утилизации свободных жирных кислот (СЖК) и повышает интенсивность липолиза в жировой ткани. Насыщенные СЖК в избыточном количестве поступают в печень, где оказывают токсическое действие на гепатоциты (липотоксичность). Накопление триглицеридов в клетках печени является приспособительной реакцией нейтрализации избытка СЖК. Развитие дислипидемий обуславливают последующие нарушения структуры и функций печени. В норме в течение суток с пищей в организм поступает 0,3-0,5 г холестерина, а синтезируется в печени около 1 г. В процесс синтеза холестерина вовлечено около 100 белков и значительная часть массы печени – до 40%. При изучении особенностей метаболизма холестерина при НАЖБП установлено, что независимо от массы тела его синтез повышен, а всасывание в кишечнике снижено. Избыток свободного холестерина, как и СЖК, является токсичным для клеток. Этерификация избытка СЖК с увеличенным образованием триглицеридов в гепатоцитах приводит к секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые способствуют усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления. Окислительный стресс и повреждение мембран, митохондрий и лизосом гепатоцитов усугубляют нарушения транспорта и утилизации липидов и холестерина, синтеза липопротеинов.

Кроме того, как показали недавно опубликованные данные зарубежных исследований (N. Stefan et al., 2013), аккумуляция липидов в печени приводит к развитию субклинического воспалительного ответа

с выработкой так называемых гепатокинов (печеночного аналога цитокинов), например фетуина А, которые участвуют в механизмах поддержания инсулинорезистентности, прогрессирования атеросклероза, дисфункции и апоптоза эндокринных β-клеток поджелудочной железы.

У пациентов с НАЖБП можно заметить специфические внешние проявления дислипидемии: ксантомы – плотные подкожные узелки, содержащие холестерин; липоидная дуга роговицы – белый либо серовато-белый ободок отложившегося холестерина по краям роговицы глаза (arcus senilis); на мочке уха просматривается вертикальная или диагональная складка (симптом Франка).

Далее профессор О.Я. Бабак перечислил основные направления коррекции метаболического синдрома:

- нормализация массы тела (рациональное питание, физическая активность);
- прием гиполипидемических препаратов;
- нормализация и контроль артериального давления;
- нормализация и контроль гликемии.

**Однако имеющиеся стандарты лечения не учитывают структурные и функциональные нарушения в самой печени – первичном звене нарушения липидного обмена. С целью защиты и улучшения функции гепатоцитов широко используются разные по происхождению и механизмам действия препараты, объединяемые в группу гепатопротекторов. В пользу применения гепатопротекторов в комплексном лечении дислипидемий свидетельствует такой аргумент: при поражении печени нарушаются все ее функции, в том числе липидный обмен, а коррекция функционального состояния гепатоцитов способствует повышению эффективности гиполипидемической терапии.**

Докладчик рассмотрел современные требования к гепатопротектору:

- защищать гепатоциты от повреждения;
- способствовать восстановлению поврежденных мембран гепатоцитов;
- сдерживать или подавлять процессы, приводящие к стеатозу печени;
- препятствовать прогрессированию морфологической деструкции печени;
- не вступать в антагонистические взаимодействия с препаратами базисной терапии, такими как гипотензивные средства, статины и др.

Докладчик отметил, что гепатопротекторы – это многочисленная группа лекарственных средств, которые различаются по происхождению, химическому строению и

фармакологическим свойствам, но лишь немногие из них отвечают строгим критериям доказательной медицины. На сегодня самую большую доказательную базу в гепатопротекторной терапии имеют эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). К настоящему времени опубликованы результаты 248 клинических исследований, посвященных изучению ЭФЛ: из них 46 – простых слепых, 21 – двойное слепое. Перечисленные исследования проводились с оригинальным препаратом Эссенциале® форте Н. При этом в 193 исследованиях использовали до трех групп критериев для анализа, включая субъективные критерии в сочетании с клиническими данными, а также результатами биохимических тестов и данных визуализации. В 44 исследованиях использовали четыре группы критериев для анализа, в том числе результаты гистологического исследования биоптатов печени. В 5 испытаниях, помимо перечисленных выше критериев, оценивались данные электронной микроскопии.

**Эссенциале® форте Н применяется в терапии многих заболеваний печени, в том числе его назначение обосновано при НАЖБП с дислипидемией. Доказано, что ЭФЛ оказывают собственное гиполипидемическое действие: способны снижать уровни холестерина и триглицеридов крови. Применение комбинации ЭФЛ со статинами характеризуется более выраженным гиполипидемическим действием, чем монотерапия статинами.**

Изучены следующие механизмы гиполипидемического и антиатерогенного действия ЭФЛ:

- усиливают эмульгацию жировых частиц в просвете тонкой кишки;
- стимулируют обратный транспорт холестерина;
- встраиваясь в оболочку циркулирующих липопротеинов, модифицируют их транспортную функцию;
- подавляют спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов;
- повышают текучесть фосфолипидного слоя мембран эритроцитов;
- участвуют в регуляции функциональной активности инсулиновых рецепторов.

**Кроме влияния на липидный обмен в сложном многофакторном патогенезе НАЖБП Эссенциале® форте Н находит множество других точек приложения: влияет на оксидантный стресс и митохондриальную дисфункцию гепатоцитов, а также воспаление, апоптоз и фиброгенез, замедляя прогрессирование заболевания. Цитопротекторный эффект ЭФЛ связан с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием.**



О.Я. Бабак

Основным действующим компонентом фосфолипидных препаратов, получаемых из растительного сырья, является фосфатидилхолин. Существует семь фракций фосфатидилхолина с разным содержанием жирных кислот. В составе препарата Эссенциале® форте Н преобладает 1,2-дифосфолипид – фосфатидилхолин (DLPC) – до 52%. Столь высокое содержание DLPC отличает Эссенциале® форте Н от других имеющихся на рынке фосфолипидных препаратов. Главная особенность DLPC – наличие дополнительной линолевой кислоты в первой позиции, что обеспечивает увеличение гибкости и текучести клеточных мембран, активацию мембранозависимых процессов обмена веществ в клетке. За счет поддержания структурной целостности, пластичности и текучести мембран органелл гепатоцитов Эссенциале® форте Н обеспечивает нормальную работу белков-транспортёров, ферментов, катализирующих процессы окисления, клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования. Фосфатидилхолин наряду с апопротеинами необходим для осуществления адекватного экспорта триглицеридов из гепатоцитов в составе ЛПОНП.

Одна капсула Эссенциале® форте Н содержит 300 мг ЭФЛ, из них 76% фосфатидилхолина. Одна ампула Эссенциале® форте Н содержит 250 мг ЭФЛ, из них 93% фосфатидилхолина.

В докладе был сделан акцент на необходимости соблюдения рекомендаций по дозированию и длительности курсового лечения. Начальная доза Эссенциале® форте Н в капсулах – 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 раза в день), поддерживающая – 900 мг/сут (по 1 капсуле 3 раза в день). Дозирование парентеральной формы – по 5-10 мл (1-2 ампулы) в день внутривенно, предварительно разведенных желателно на крови пациента в соотношении 1:1. Для разведения нельзя применять растворы электролитов. Курс внутривенного введения составляет в среднем 10 дней. Оптимальная длительность общего курса 3-6 мес. Короткие курсы не гарантируют клинически значимого эффекта.

Профессор О.Я. Бабак имеет достаточно большой личный опыт использования препарата Эссенциале® форте Н для лечения пациентов с различными заболеваниями печени, в том числе с НАЖБП и дислипидемией, на базе клиники Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины. По данным собственного исследования с микроскопией биоптатов печени, в результате 6-месячной терапии препаратом Эссенциале® форте Н отмечалось уменьшение признаков жировой дегенерации гепатоцитов, т. е. применение ЭФЛ обеспечивает не только нормализацию липидного профиля, но и обратное развитие морфологических изменений в печени.

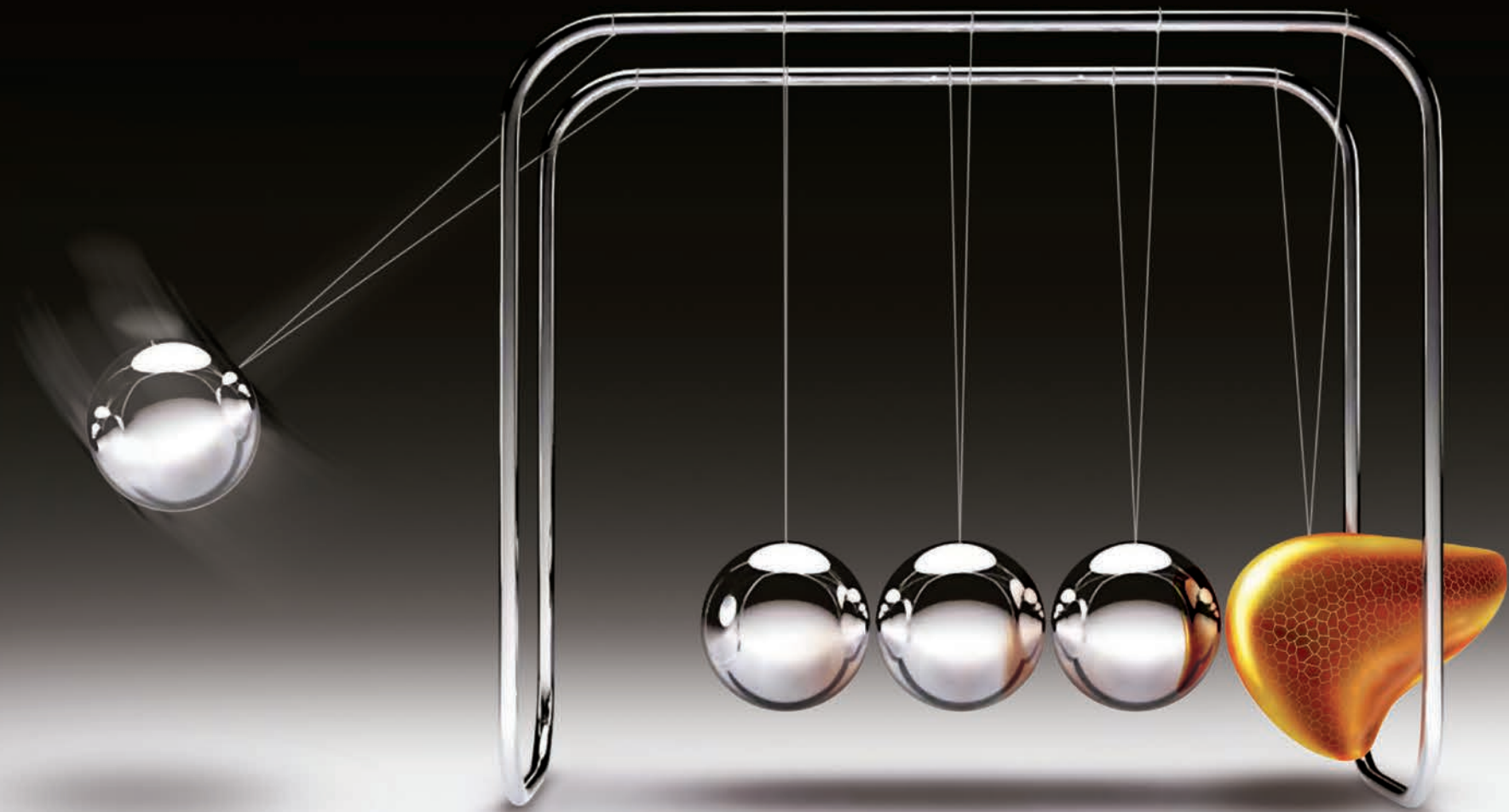
Таким образом, эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® форте Н) могут рассматриваться как препарат выбора для лечения пациентов с НАЖБП и дислипидемией.

Подготовил Дмитрий Молчанов





# ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ\*



## Ессенціалє® форте Н

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



### Гепатопротектор на основі есенціальних фосфоліпідів, який відновлює клітини печінки\*\*\*

\* В близькості ви галік лєякі захвор окатїлї печїнки протїкає оть безсимптомно.<sup>1</sup>

\*\* Не розжовувати, запивати повеликоє кїлїкетє воли.

\*\*\* Довелєно в екс перїментальних лєслїжєнїях.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інструкцїя лїя мєлїчїного застєсуванїя прє гєрату Ессєнцїалє® форте Н. Наклєд МОЗ Укрєїнї № 684 нлї 02.08.13. Р. Т. № 11/3882/01/01.

<sup>2</sup> Gundemall KJ, Kuecker A, Kuntz F, Drozdalik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643-659.

<sup>3</sup> Дрє лїкїна С.М., Смирїн В.И., Івєлїкїн В.І. Тєтєогїєз, лєчєнїє и оцїлїмїологїя НАЖБТ в Россїи // РїЖ: Болєзнї органїк їнцєрєцїї. — 2011. — № 28.

Рєклємє лїкарського засобу прїєлєчєнє лїя мєлїчїних устєтїк тє лїкарїв. Інформєцїя тєлєтє скорочєно.

З тїєлїєо Інформєцїє о прє гєрату мєжїє оцїлїюмїтїє в Інструкцїї лїя мєлїчїного застєсуванїя прє гєрату.

Тєрєл застєсуванїя прє гєрату увєжїє прєчїтєтїє Інструкцїю лїя мєлїчїного застєсуванїя прє гєрату

Ессєнцїалє® форте Н. Збєрїтїєтїє в цєлєстєу шїєму лїя лїтєй мїєсїлї.

ТОВ «Санюфі-Дєвїлїєс Укрєїнє», Кїїь, 01033, вул. Жїлїєнська, 48-50г, тєл.: +38 (044) 354 20 00, фєкє: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI 



## ЗМІСТ

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Постхолецистэктомический синдром:

мировой опыт и современные представления

П.В. Огородник, А.Г. Дейниченко ..... 5-6

## Вопросы лекарственных взаимодействий

при лечении пациентов с заболеваниями печени  
и хронической сердечной недостаточностью

Е.В. Колесникова, Я.В. Никифорова ..... 34-37

## Последипломный курс EAGEN «Микрофлора кишечника

у здоровых и больных»: европейские знания  
и опыт в Украине

Т. Милосавлевич, Г. Керш, А. Гасбаррини и др. .... 45-46

## Хронический панкреатит і ліпідний дистрес-синдром:

спільні механізми, взаємозв'язок  
та не вирішені проблеми

Л.С. Бабінець, Л.М. Мігенько ..... 51-52

ГМО: где скрывается истина? ..... 53-55

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

## Эозинофильные эзофагиты – новая проблема

в гастроэнтерологии

С.М. Ткач, А.Р. Левченко ..... 12-15

## Нарушения моторики в рамках функциональных

расстройств и при органических заболеваниях

органов пищеварения: современные возможности

терапии

Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, Т.Д. Звягинцева и др. .... 19-20

## Ассоциированное течение хронического

панкреатита и кислотозависимых заболеваний

Г.Д. Фадеев, К.А. Сытник ..... 22-23

## Хронический гастрит, рак желудка.

Как прервать эту последовательность?

Г.А. Соловьева ..... 25-26

## Инновационное предложение. Способ

прогнозирования течения заболевания

у больных раком желудка ..... 27

## Інформаційне повідомлення

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Українська гастроентерологічна асоціація

## Велика подія в житті медичної спільноти!

Шановні колеги!

18-19 вересня 2014 року в м. Києві  
відбудеться  
V з'їзд ВГО «Українська  
гастроентерологічна асоціація».У роботі з'їзду візьмуть участь провідні фахівці України, Росії,  
представники гастроентерологічних асоціацій країн Європи.Під час роботи з'їзду будуть розглянуті питання класифікації  
захворювань органів травлення, настанов та протоколів надання медичної  
допомоги, нові методи діагностики та лікування гастроентерологічних  
хворих, питання профілактичної та клінічної дієтології. Буде проведено  
конкурс робіт молодих учених.Запрошуються лікарі-гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі,  
хірурги, дієтологи, інфекціоністи, ендоскопісти, педіатри та лікарі інших  
спеціальностей.Місце проведення – Будинок кіно за адресою:  
м. Київ, вул. Саксаганського, 6.Телефон для довідок: (044) 432-04-73,  
електронна адреса: gastro\_endo@ukr.netНауковий з'їзд проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів,  
симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і  
НАМН України.

Організаційний комітет

## АНОНС



Шановні колеги!

Українське товариство терапевтів та кафедра внутрішньої медицини № 1  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця  
запрошують Вас взяти участь  
у науково-практичній конференції

## «Дні гастроентерології в Києві»,

яка відбудеться 20-21 листопада 2014 року.

У програмі конференції «Персоніфікована та геномна медицина  
в гастроентерології – погляд у майбутнє» будуть висвітлені найновіші погляди  
на сучасні можливості генетичної та молекулярної діагностики, лікування  
та профілактики патології шлунково-кишкового тракту та внутрішніх органів,  
розглянуті підходи до персоніфікованої медицини.Секційні засідання конференції обговорюватимуть актуальні питання  
діагностики, лікування та профілактики захворювань стравоходу, шлунку,  
кишечнику, гепатобілярної системи та підшлункової залози.Конференція входить до Реєстру заходів та науково-практичних конференцій  
МОЗ України. Усі учасники отримають сертифікати.

Матеріали конференції будуть надруковані в журналі «Лікарська справа».

З питаннями щодо участі в конференції  
звертатися до Оргкомітету.

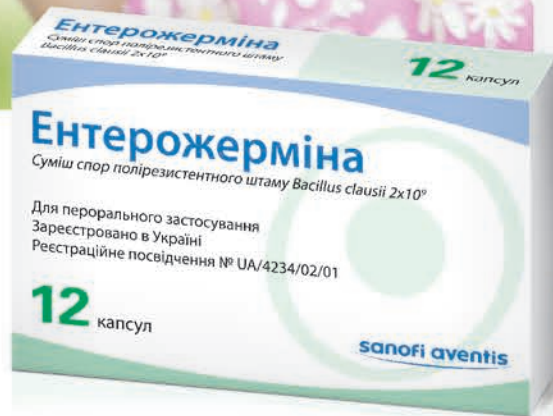
Електронна адреса: ukr\_tov\_ther@mail.ru

тел.: +38 (066) 784-23-60





# Подвійна відповідь дисбактеріозу



Дорослим по 2–3 капсули на добу  
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу



Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу  
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу

**ЕНТЕРОЖЕРМІНА — СУЧАСНИЙ ПРОБІОТИК-БІОЕНТЕРОСЕПТИК подвійної дії, що усуває патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника<sup>1,2,4</sup>**

- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом<sup>3</sup>
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дії<sup>4</sup>
- ✓ Можна застосовувати одночасно з антибіотиками<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату «Ентерожерміна» капсули.  
Пакаж МОЗ України № 596 від 16.09.2011, Р.П. МОЗ України № У-1/234/02/01 від 16.09.2011.  
<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату «Ентерожерміна» суспензія для перорального застосування.  
Пакаж МОЗ України № 632 від 02.10.2011, Р.П. МОЗ України № У-1/234/01/01 від 01.09.2010.  
<sup>3</sup> Кудашова О. В. Пробиотичка діяльність штамів *Bacillus clausii* при діарей у дітей // Сорезим та педіатрія. — 2008. — № 1 (21). — С. 166–169.  
<sup>4</sup> Значення Т.П., Сергієнко О.Л., Червоної А.А., Шаргород І.А., Тамаряко Я.В.  
Діяльність штамів *Bacillus clausii* на дисбактеріозу // Медичні ірскові дії. — Харків, 2012.  
<sup>5</sup> Кудашова О. Сергієнко В.П. Роль і місце сорезимного пробиотика «Ентерожерміна» в лікуванні гастроентерологічних захворювань // Вісник України. — 2009. — № 11 (216).

Інформація призначена для медичних установ та лікарів  
Збірник «Інформація для медичних установ та лікарів»  
ТОВ «Санофі-Авіс Україна», Київ, 01033, вул. Житомирська, 18–50г,  
телефон: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)



**З М І С Т****ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ****Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной****болезни у больных с коморбидной патологией**

Т.А. Соломенцева ..... 28-29

**Складові ефективності антихелікобактерної****терапії при H. pylori-асоційованих****захворюваннях органів травлення**

Г.В. Осьодло, С.М. Прокопчук, О.М. Войцеховський ..... 31-32

**ГЕПАТОЛОГІЯ****Сучасні аспекти діагностики та лікування****хворих із синдромом холестазу**

О.І. Федів, О.Ю. Оліник ..... 3, 21

**Жировая болезнь печени: фокус на дислипидемию**

О.Я. Бабак ..... 7

**Адеметионин и его роль в антиоксидантной****защите при хронических диффузных заболеваниях печени**

Н.В. Харченко ..... 16-17

**Современные представления о неалкогольной****жировой болезни печени**

М.Б. Щербинина ..... 33

**Минимальная печеночная энцефалопатия****и гипергликемия на фоне вирусного цирроза печени**

М.Б. Щербинина, В.Н. Гладун ..... 40-41

**Цирроз печени: современный взгляд на проблему**

И.Н. Скрыпник ..... 43

**ДИТЯЧА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ****Транзиторна лактазна недостатність у дітей**

Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца ..... 47-48

**Хронические энтериты у детей**

О.Ю. Белоусова ..... 49-50

**КОЛОПРОКТОЛОГІЯ****Эффективное очищение кишечника перед****колоноскопией: выбор оптимального препарата****и схемы назначения** ..... 39

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

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**35272**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**37635**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**37633**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**37639**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**37631**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**37632**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»**37634**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»**37638**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**89326**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**49561**

НАШ САЙТ:

*www.health-ua.com*

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

*У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день*



**Медицинская газета «Здоровье Украины».**  
**Тематический номер «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»**

Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- С.И. Герасименко**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексопатолог МЗ Украины
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», главный отоларинголог МЗ Украины
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ Украины
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»
- В.В. Поворозник**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины»
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», главный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины
- П.Д. Фомин**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой хирургии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины, главный хирург МЗ Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, главный гастроэнтеролог МЗ Украины
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины»
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета МЗ Украины

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Людмила Жданова** Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.  
 ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Володимир Савченко** Передплатний індекс 37635

ШЕФ-РЕДАКТОР **Дмитро Молчанов**

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**

НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ **Лідія Тралло**

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Назаренко**

**Ірина Сандул**

**Аліна Пасльон**

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**

ДИЗАЙНЕРИ **Максим Маліков**

**Олена Дудко**

**Ірина Лесько**

**Тарас Безлюда**

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкирова**

**Андрій Присяжнюк**

**Зоя Маймескул**

АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Мирoslava Табачук**

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Іваліна Крайчев**

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97

Відділ маркетингу ..... 521-86-91, 521-86-86

Відділ передплати та розповсюдження ..... 521-86-98

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 06.06.2014 р.

Замовлення № ..... Наклад 20 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.Р. Левченко.

# Эозинофильные эзофагиты

**Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое воспалительное состояние, которое проявляется симптомами дисфункции пищевода, эозинофильной инфильтрацией эпителия пищевода при отсутствии других возможных причин эозинофилии. ЭоЭ был впервые описан сравнительно недавно – в 1978 г., причем за последующие 20 лет сообщений о нем поступало очень мало. Однако в 1990-е годы данное состояние стали гораздо лучше распознавать – сначала у детей, а затем и у взрослых, в связи с чем частота и распространенность ЭоЭ стали стремительно увеличиваться. Более того, за последнее десятилетие ЭоЭ перешел в разряд основных причин заболеваемости желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Распространенность ЭоЭ в общей популяции, по данным разных авторов, варьирует (в зависимости от дизайна исследования) от 0,2-4/1000 у бессимптомных пациентов до 50-160/1000 у лиц, которые проходят эндоскопию по причине диспепсических симптомов. Согласно текущим оценкам, общая распространенность ЭоЭ в популяции составляет 43-52/100 тыс. населения.**

Считается, что ЭоЭ – это иммуноопосредованное заболевание, при котором антигены продуктов питания или окружающей среды стимулируют Т-хелперный (Th2) – воспалительный ответ. Ключевые цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, стимулируют в слизистой пищевода продукцию эотаксина-3, который является мощным хемокином, привлекающим в слизистую оболочку пищевода эозинофилы. В свою очередь, активированные эозинофилы выделяют провоспалительные и профиброгенные медиаторы, что приводит к повреждению местных тканей и привлекает в очаг дополнительные воспалительные клетки (тучные клетки и фибробласты), усиливающие воспалительную реакцию, что обуславливает ремоделирование пищевода. Кроме воздействия факторов окружающей среды, существенное влияние на развитие ЭоЭ имеет генетическая предрасположенность, что было проиллюстрировано как в экспериментах на животных моделях, так и в исследованиях у пациентов.

С увеличением объема знаний об ЭоЭ эволюционируют и парадигмы диагностики и лечения этого заболевания. Ниже представлены современные подходы к диагностике и терапии ЭоЭ с точки зрения доказательной медицины, проиллюстрированы многие практические моменты и потенциальные диагностические ловушки. Детально представлены три основных лечебных подхода: фармакотерапия, диетическая коррекция и эндоскопическая дилатация.

## Диагноз ЭоЭ

Первые клинические рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ, опубликованные в 2007 г., представляют собой важный этап исследования данного вопроса (G.T. Furuta, C.A. Liacouras, M.H. Collins et al., 2007). В руководстве 2007 г. подчеркнуто, что ЭоЭ является клинико-патологическим состоянием, для диагностики которого необходимо иметь обе составляющие – клиническую и гистологическую, причем ни одна из них не может быть интерпретирована по отдельности. Для диагностики ЭоЭ необходимо учитывать три специфических критерия:

- симптомы дисфункции пищевода (например, дисфагия, одинофагия, изжога, боль за грудиной, срыгивание);
- выявление по меньшей мере 15 эозинофилов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения минимум одного биоптата пищевода;
- исключение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в качестве причины эозинофилии пищевода (отрицательный тест с высокими дозами ингибиторов протонной помпы – ИПП или отрицательные данные пищеводно-го рН-мониторинга).

В дальнейшем, однако, эти представления были несколько пересмотрены. В частности, была признана взаимосвязь между ЭоЭ, ГЭРБ и эозинофильной пищевой. Например, в некоторых случаях наблюдалось сосуществование ЭоЭ и ГЭРБ, кроме того, было описано совершенно новое явление, получившее название ИПП-чувствительной пищевой эозинофилии (ИПП-ЧПЭ). С целью решения этих проблем в 2011 г. были обновлены согласованные рекомендации, в которых предоставлялось концептуальное определение ЭоЭ как «хронического иммунного, опосредованного антигенами заболевания пищевода, которое с клинической точки зрения характеризуется симптомами пищевой дисфункции, а с гистологической – доминированием эозинофильного воспаления пищевода» (C.A. Liacouras, G.T. Furuta, I. Hirano et al., 2011). Для диагностики ЭоЭ были сохранены три основных критерия с некоторыми изменениями: симптомы пищевой дисфункции; максимальное количество эозинофилов (>15 в поле зрения) с некоторыми исключениями; а также эозинофилия, ограниченная пищеводом, с исключением других возможных причин возникновения эозинофилии пищевода, в т. ч. ИПП-ЧПЭ. Эти рекомендации ограничивают обязательное исключение ГЭРБ во всех случаях, обеспечивают определенный уровень гибкости в трактовке гистологических анализов, а также классифицируют ИПП-ЧПЭ как отдельную единицу. Учитывая постоянный прогресс научных знаний в этой области, прогнозируется, что по мере накопления новых данных рекомендации будут обновляться.

## Клинические признаки ЭоЭ

Хотя ЭоЭ описан для всех возрастных групп, наиболее часто он встречается у больных в возрасте до 40 лет, причем чаще у мужчин. Несмотря на то что рекомендации по диагностике требуют наличия симптомов нарушения функций пищевода, ЭоЭ может проявляться рядом симптомов, отличающихся в зависимости от возраста пациента. Важно отметить, что каких-либо отдельных патогномоничных симптомов ЭоЭ нет. Ключевым признаком ЭоЭ, который наблюдается у 25-100% подростков и взрослых (в зависимости от дизайна исследования), является дисфагия. Крайним проявлением дисфагии считается острая задержка пищевых масс. На сегодняшний день ЭоЭ вызывают примерно половину всех случаев острой дисфагии, требующей немедленно дообследования и удаления пищевых остатков. При сборе анамнеза необходимо расспрашивать пациента, имеет ли место у него проблемное глотание,



## — Новая проблема в гастроэнтерологии

а также исключает ли он из меню специфические виды пищи, может ли питаться в ресторанах, знает ли о необходимости тщательного пережевывания пищи с целью уменьшения явных симптомов затрудненного глотания. У детей проявления данной патологии менее специфичны, нередко сопровождаются симптомами непереносимости питания, недомоганием, болями в животе, тошнотой, рвотой и отрыжкой. И у детей, и у взрослых в 10-100% (в зависимости от дизайна исследования) наблюдается изжога. Соответственно, ЭоЭ является причиной возникновения изжоги у 1-8% пациентов с рефрактерной ГЭРБ. У больных, страдающих ЭоЭ, также очень часто наблюдаются сопутствующие аллергические заболевания, такие как атопический дерматит, атопический ринит/синусит, астма и пищевая аллергия. Почти у 50-80% детей с ЭоЭ имеет место атопия, у взрослых она встречается немного реже. Последние рекомендации по ЭоЭ советуют пациентам обращаться к аллергологу, который может помочь оптимизировать лечение непищеводных аллергических заболеваний.

### Эндоскопические признаки ЭоЭ

Когда клинические симптомы позволяют заподозрить ЭоЭ, необходимо провести верхнюю эндоскопию (ЭГДС) для осмотра пищевода, оценки и исключения других возможных причин, а также для взятия биопсии пищевода. Существует определенное количество стандартных эндоскопических признаков ЭоЭ, хотя ни один из них не является специфическим. Эндоскопические симптомы могут проявляться по отдельности или в сочетании и могут включать в себя пищеводные кольца (постоянные или переходящие); сужение пищевода; продольные бороздки, размещенные параллельно оси пищевода; бледность слизистой оболочки; застой или обеднение сосудистого рисунка; белые бляшки или выделения, которые могут ошибочно принимать за кандидозный эзофагит; хрупкую («крепированную») слизистую оболочку пищевода, в которой после проведения эндоскопа появляются разрывы. Важно отметить, что примерно у 7-10% пациентов с ЭоЭ в пищеводе никаких визуальных эндоскопических изменений не наблюдается, в связи с чем, если не будет проведена биопсия, соответствующий диагноз поставить невозможно. Согласно последнему метаанализу 100 исследований, которые сообщили об обнаружении ЭоЭ у более чем 4600 больных, включая 2700 пациентов контрольной группы, данных о чувствительности, специфичности и прогнозируемых значениях результатов только эндоскопии для постановки диагноза было недостаточно. Поэтому, несмотря на результаты эндоскопического исследования, у всех лиц с подозрением на ЭоЭ обязательно следует проводить биопсию пищевода. Для достижения максимальной информативности необходимо брать не менее 2-4 биоптатов из дистального и 2-4 из проксимального отделов пищевода. Это связано с тем, что распространение эозинофилии в пищеводе при ЭоЭ происходит неравномерно, а уровни эозинофилов в дистальных и проксимальных отделах пищевода могут колебаться. Хотя проспективных исследований в этом направлении не проводилось, принято

считать, что большое количество биопсий повышает вероятность правильной диагностики.

### Гистологические признаки ЭоЭ

Эозинофильная инфильтрация пищевода эпителия на уровне  $\geq 15$  эозинофилов/поле зрения подтверждает диагноз ЭоЭ. Однако сама по себе эозинофилия пищевода не является основанием для постановки диагноза ЭоЭ, и результаты биопсии необходимо рассматривать с клинической точки зрения. Существуют также сопутствующие гистологические признаки ЭоЭ, а именно: дегрануляция эозинофилов, при которой наблюдается внеклеточное отложение гранул белков эозинофилов; эозинофильные микроабсцессы, характеризующиеся скоплениями по 4 и более эозинофилов; гиперплазия базальной зоны или элонгация сети; спонгиоз; фиброз самой пластинки (в случае наличия достаточного количества субэпителиальной ткани для исследования).

### Возможные диагностические ошибки

При наличии правильного сочетания клинических и гистологических данных можно поставить диагноз ЭоЭ. Несмотря на это в большинстве случаев диагностирование заболевания является очень сложным, так как полученные данные могут быть нечеткими, кроме того, может наблюдаться частичный перекрест между такими нозологическими единицами, как ЭоЭ и ГЭРБ. Таким образом, при постановке каждого диагностического критерия ЭоЭ могут возникать серьезные ошибки, которых следует избегать в процессе диагностики. В первую очередь это касается выявления ключевого гистологического признака ЭоЭ — эзофагеальной эозинофилии. Несмотря на существование утвержденного протокола, в соответствии с которым определяют количество эозинофилов, размер поля зрения варьирует в зависимости от модели микроскопа, который использует патолог. Поэтому для любой заданной концентрации эозинофильных лейкоцитов (эозинофил/мм<sup>2</sup>) индивидуальное количество эозинофильных лейкоцитов (эозинофил/поле зрения) будет зависеть от размера самого поля зрения. Существует вероятность, что количество эозинофилов, которое находится ниже диагностической пороговой величины согласно показателям одного микроскопа, будет превышать пороговое значение таковых показателей другого микроскопа. Поэтому, кроме определения количества эозинофильных лейкоцитов, важно обсуждать с врачом полученные данные и учитывать метод подсчета количества эозинофилов.

Важно, что обнаружение эозинофилии пищевода не всегда является подтверждением диагноза ЭоЭ. Поэтому следует проводить дифференциальный диагноз эозинофилии пищевода, который включает в себя и другие эозинофильные желудочно-кишечные расстройства, например эозинофильный гастроэнтерит, ГЭРБ, ИПП-ЧПЭ, гиперэозинофильный синдром, инфекционные заболевания, ахалазию, повышенную чувствительность к лекарственным препаратам, болезнь Крона, заболевания соединительной ткани и др. Большинство этих состояний встречаются редко, и их можно легко исключить при основной оценке. Наиболее важной, с практической точки зрения, является

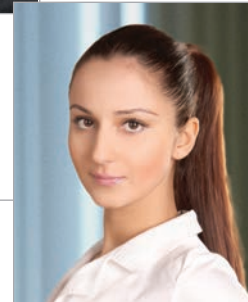
дифференциальная диагностика ЭоЭ с ГЭРБ и ИПП-ЧПЭ. ГЭРБ имеет значительный клинический (изжога, дисфагия, боль в грудной клетке, отрыжка) и гистологический (эозинофилия пищевода) перекрест с ЭоЭ. Раньше считалось, что если у пациента после проведения терапии ИПП в последующем исчезли симптомы ГЭРБ и эозинофилии пищевода, то в таком случае наличие ЭоЭ исключалось и ставился диагноз ГЭРБ. Несмотря на это распознавание ИПП-ЧПЭ остается сложным.

В 2006 г. в серии описательных случаев были представлены трое пациентов детского возраста с затрудненным дыханием, выраженной дисфагией, рвотой и подозрением на ЭоЭ. У всех детей были обнаружены высокие уровни пищевой эозинофилии и наблюдалась положительная реакция на терапию ИПП. В указанном исследовании был впервые поставлен вопрос о том, следует ли эту ситуацию рассматривать как ГЭРБ или как фенотип ЭоЭ с положительной реакцией на ИПП. С того времени несколько исследований показали, что примерно у более одной трети пациентов, имеющих признаки пищевода, дисфункции и эозинофилии пищевода, наблюдалась положительная реакция на ИПП-терапию. На сегодня точно не установлено, какая именно патология имеет место у таких пациентов — атипичная форма ГЭРБ, разновидность ЭоЭ, реагирующая на ИПП-терапию, или совсем другая нозологическая единица, поскольку на основании клинических признаков и рН-тестирования нельзя спрогнозировать ответ. По предварительным данным, возможным объяснением такого клинического наблюдения может быть независимый от антисекреторного противовоспалительный эффект ИПП. Распознавание ИПП-чувствительной пищевой эозинофилии означает, что для улучшения диагностики ЭоЭ теперь необходимо проводить ИПП-тест не для исключения ГЭРБ, а для оценки реакции на ИПП у пациентов с подозрением на эозинофилию пищевода. Особенностью такого ИПП-теста является значительно большая его продолжительность и высокие дозировки: рекомендуется назначать ИПП в двойной дозировке (по 1 стандартной дозе 2 раза в день) на протяжении 8 нед. Несмотря на то что о рассматриваемой подгруппе пациентов известно пока немного, на данный момент считается, что подгруппа пациентов с ИПП-чувствительной пищевой эозинофилией формально должна быть исключена из диагноза ЭоЭ.

Хотя в данном тесте могут применяться любые ИПП, с учетом длительности лечения и необходимости достижения выраженного антисекреторного эффекта лучше отдавать предпочтение наиболее безопасному препарату, обладающему стойким кислотоснижающим эффектом. К таким ИПП относится пантопразол. В отличие от других лекарственных средств этой группы, которые обратимо связывают в протонной помпе цистеин 813 или цистеин 321, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами протонных помп 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи, длительность ингибирования протонной помпы и кислотной продукции. У пациентов с кислотозависимыми расстройствами после приема 40 мг пантопразола интрагастральный pH остается  $>3$  в течение 19 ч. Если после прекращения приема



С.М. Ткач



А.Р. Левченко

других ИПП кислотность восстанавливается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае применения пантопразола — за счет синтеза новых протонных помп. Время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, а для пантопразола — примерно 46 ч. То есть, пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Кроме того, в настоящее время считается, что пантопразол является одним из лучших по переносимости, а также наиболее хорошо изученных в отношении безопасности ИПП. Программы контроля за результатами его клинического использования показали, что среди 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получавших пантопразол, неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%.

Ввиду существующих трудностей диагностики и наличия потенциальных диагностических ловушек в настоящее время разрабатываются новые методы диагностики. Последние включают в себя новую систему количественных показателей: улучшенные или новые методы получения эндоскопических изображений, получение функциональных внутрипросветных изображений пищевода, новые гистологические биомаркеры в биоптатах пищевода, неинвазивные сывороточные биомаркеры и генетическое тестирование.

### Лечение ЭоЭ

Терапия ЭоЭ фокусируется как на улучшении клинических симптомов и гистологической картины биоптатов, так и на предупреждении осложнений, таких как эзофагеальные стриктуры или острая задержка пищи, которая может обусловить разрывы пищевода. В идеале основной конечной точкой лечения должны быть полная резолуция симптомов и нормализация пищевода эпителия с элиминацией всех эозинофилов, однако на практике клиническое улучшение и гистологический ответ не всегда коррелируют. Тем не менее в качестве цели терапии следует рассматривать улучшение симптоматики, хотя бы частичное снижение уровня пищевой эозинофилии, минимизацию побочных эффектов лечения и улучшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Такая стратегия всегда предполагает проведение динамического эндоскопического контроля с оценкой гистологического ответа после первичного курса терапии. В общем, рассматриваются три основных вида лечения: фармакотерапия, диета и эндоскопическая дилатация.

Продолжение на стр. 14.



## Эозинофильные эзофагиты — новая проблема в гастроэнтерологии

Продолжение. Начало на стр. 12.

### Фармакотерапия ЭоЭ

**Топические кортикостероиды.** Применение топических стероидов в большинстве случаев является краеугольным камнем и средством первой линии лечения ЭоЭ. Обычно применяются стероидные противовоспалительные препараты в мультидозовых ингаляторах или небулайзерах, такие как будесонид или флутиказон, которые не ингалируются, а проглатываются. Применение этих лекарственных средств хорошо переносится больными, чаще всего приводит к улучшению симптоматики и уменьшению эзофагальной эозинофилии. На сегодняшний день проведено 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности топических стероидов у больных ЭоЭ, в частности флутиказона против плацебо, флутиказона против преднизолона, флутиказона против эзомепразола, будесонида против плацебо и др.

В первом РКИ был рандомизирован 21 ребенок с ЭоЭ, получавший флутиказон по 440 мг 2 раза в день, и 15 детей, получавших плацебо в течение 3 мес. Гистологическая ремиссия (<1 эозинофила в поле зрения) была достигнута у 50% участников группы флутиказона и у 9% — группы плацебо, хотя улучшение симптоматики достигалось только за счет уменьшения рвоты. Сходное РКИ, проведенное у взрослых, в котором 21 пациент получал флутиказон в дозе 880 мг 2 раза в день и 15 участников — плацебо, показало, что нормализация эозинофилии отмечалась у 62% больных в группе флутиказона и ни у одного пациента в группе плацебо, хотя достоверных различий в степени улучшения дисфагии между группами не было.

В других РКИ изучалась эффективность применения у пациентов с ЭоЭ будесонида, в частности его водного раствора, смешанного с сукралозой и получившего название «оральный вязкозный будесонид» (ОВВ). Так, в одном из РКИ гистологический ответ (<6 эозинофилов в поле зрения) отмечали у 87% детей, получавших ОВВ 1-2 мг/сут, и ни у одного ребенка в группе плацебо. Средний показатель выраженности симптомов улучшился также в группе, получавшей ОВВ, по сравнению с таковым в группе плацебо. Также подтвердилась в РКИ эффективность приема будесонида, в частности в виде небулайзера, у взрослых пациентов, что сопровождалось гистологическим улучшением в сравнении с применением плацебо уже через 15 дней.

Топические стероиды показали хорошую переносимость. Случаев подавления функций надпочечников, обусловленных началом применения местных стероидов, зафиксировано не было, хотя для определения возможных побочных эффектов, связанных с приемом этих препаратов, необходимо иметь долгосрочные данные о безопасности. Частота кандидозного эзофагита при применении топических стероидов в различных исследованиях колебалась в пределах 0-32%, несмотря на то что в большинстве таких случаев не наблюдалось симптомов, а заболевание диагностировалось случайно, во время

последующей эндоскопии. В качестве редкого осложнения сообщалось также о герпетическом эзофагите.

Если применение местных стероидов по завершению начального этапа лечения прекращается, у большинства пациентов наблюдается рецидив симптомов. Это явление характерно для всех видов терапии, поскольку ЭоЭ — хроническое заболевание и после проведения лечения симптоматика в сочетании с гистологическим ухудшением чаще всего рецидивирует. Во время одного исследования, в которое вошли 32 взрослых пациента, прошедших первичный курс лечения флутиказоном на протяжении 6 нед, за три года последующего врачебного наблюдения у 91% больных повторно появилась дисфагия (в среднем через 9 мес), а 69% пациентов нуждались в повторной терапии флутиказоном. На сегодняшний день было проведено одно РКИ по изучению эффективности поддерживающей противорецидивной терапии при ЭоЭ. В этом исследовании больные, у которых раньше наблюдался ответ на применение будесонида, были рандомизированы для дальнейшего применения небольших доз будесонида (0,5 мг/день) или плацебо на протяжении одного года. Повторное ухудшение гистологической картины и появление симптомов достоверно чаще наблюдались у больных в группе плацебо в сравнении с таковыми показателями в группе будесонида (соответственно, 100 против 50% и 64 против 36%). Полученные данные свидетельствуют о необходимости поддерживающей терапии при ведении пациентов с ЭоЭ.

**Системные кортикостероиды.** Системные кортикостероиды начали применять при ЭоЭ раньше топических. Первые исследования эффективности системных кортикостероидов у детей с данной нозологией показали, что лечение метилпреднизолоном приводило к полному или заметному улучшению симптомов у 19 из 20 пациентов; среднее время лечебного ответа составило около 8 дней. Несмотря на это на протяжении 6 мес после терапии у большинства детей наблюдались повторные симптомы и пищеводная эозинофилия. В одном из РКИ системных стероидов преднизон сравнивали с пероральным флутиказоном у детей (n=80). В этом исследовании преднизон по своим свойствам ослаблять симптоматику и эозинофилию пищевода был сопоставим с таковыми флутиказона, однако прием первого лекарственного средства вызывал больше побочных эффектов. В связи с этим системные стероиды в большинстве случаев рассматриваются как препараты второй линии лечения, которые применяются при недостаточной эффективности топических стероидов либо реже — на первом этапе терапии в наиболее тяжелых случаях, когда необходимо получить быстрый лечебный эффект.

**Антагонисты лейкотриенов и стабилизаторы тучных клеток.** В связи с предполагаемой иммуноопосредованной этиологией ЭоЭ, препараты для лечения аллергии теоретически подходят и для ЭоЭ, хотя для подтверждения этого

имеется очень мало данных. Первый отчет относительно терапии с помощью антагониста лейкотриенов монтелукаста показал положительные результаты у 6 из 8 взрослых, но его применение в дозе 20-40 мг/день сопровождалось тошнотой и рвотой. В двух недавних исследованиях была зафиксирована эффективность стандартных доз монтелукаста у 3 из 8 детей и ни у одного из взрослых. Поэтому в настоящее время он не рекомендуется в качестве препарата первой линии лечения, а рассматривается только как резервный в отдельных случаях.

Несмотря на то что сегодня тучные клетки все чаще рассматривают как ключевые элементы патогенеза ЭоЭ, стабилизаторы тучных клеток, такие как кромолин натрия, своей эффективностью в клинических исследованиях не продемонстрировали и поэтому для рутинного использования при ЭоЭ не рекомендуются.

**Иммуномодуляторы.** Лишь в одном исследовании изучалась эффективность азатиоприна (2-2,5 мг/кг/д) у взрослых пациентов (n=3) с ЭоЭ и невосприимчивостью стероидов. Во всех случаях отмечался прекрасный гистологический ответ, однако после прекращения терапии у больных возникал рецидив, который, в свою очередь, успешно лечили кортикостероидами с плавным переходом на поддерживающее лечение азатиоприном. Однако пока недостаточно данных для того, чтобы у больных с ЭоЭ рекомендовать применение стратегии индукции и поддержания ремиссии, аналогичной применяемой при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, рутинное использование иммуномодуляторов ЭоЭ в настоящее время не рекомендуется, в частности из-за возможных побочных эффектов.

**Биологические агенты.** С учетом быстрого увеличения знаний о патогенезе ЭоЭ, были разработаны новые виды биологической терапии, направленные на ключевые факторы патогенеза. Среди таких биологических агентов наиболее детально изучены антитела к ИЛ-5. Первые результаты применения антител к ИЛ-5 (меполизумаб) показали их потенциальную способность улучшать симптоматику и гистологическую картину. После этого было проведено три РКИ, в которых наблюдалось незначительное и умеренное снижение пищевой эозинофилии, однако не было отмечено ее полного разрешения. В самом большом исследовании, в котором изучалась эффективность антител к ИЛ-5 (реслизумаб), симптомы улучшились как в опытной группе, так и в группе плацебо. Поэтому эти биологические агенты пока находятся на стадии экспериментальных исследований, недоступны для продажи и для рутинного лечения ЭоЭ не применяются.

Омализумаб, представляющий собой антитела к иммуноглобулину E, неоднократно изучался при ЭоЭ, поскольку ранее зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения таких atopических заболеваний, как аллергическая астма и хроническая крапивница. В процессе исследования 16 пациентов с ЭоЭ получали омализумаб, а 14 — плацебо. После завершения 16-недельного лечения достоверного улучшения гистологической картины в обеих группах не было, в связи с чем на данном этапе использовать этот агент при ЭоЭ не рекомендуется.

В единичных работах отмечено, что в биоптатах слизистой пищевода больных ЭоЭ было зафиксировано увеличение уровня фактора некроза опухоли (TNF), что предположительно является

возможностью клинического применения анти-TNF-агентов. Однако прием инфликсимаба у 3 взрослых с ЭоЭ, рефрактерных к стероидам, не показал никакого улучшения симптомов и гистологии. Поэтому в настоящее время использование этих агентов при ЭоЭ также не рекомендуется.

**Будущие фармакологические агенты.** Проводятся активные поиски новых средств для лечения ЭоЭ. В частности, разрабатываются моноклональные антитела к ИЛ-13 и эотаксину-3. Кроме того, проводятся исследования в области совершенствования технологий производства новых топических стероидов. Недавно был открыт новый класс препаратов, являющихся антагонистами к хемоаттрактантной рецептор-гомологичной молекуле, экспрессирующейся на Th2-клетках (CRTH2). Использование лекарственного средства этого класса в экспериментальных условиях приводило к незначительному улучшению эозинофилии пищевода. Для уточнения данного эффекта необходимо проведение дальнейших исследований.

### Диетотерапия ЭоЭ

Так как получение с пищей пищевых аллергенов может способствовать возникновению ЭоЭ у многих пациентов, идентификация пищевых аллергенов и воздействие на них могут рассматриваться как комплексная важная составляющая лечения ЭоЭ. Существуют три основных стратегии диетической терапии при ЭоЭ: элементная диета, элиминационная диета с исключением 6 продуктов (SFED) и целевая элиминационная диета. Если больной решает начать лечение при помощи диеты, врач-аллерголог может определить необходимость и целесообразность ее проведения при помощи специального тестирования на наличие пищевой аллергии.

Не содержащая аллергенов элементная диета, в которой используются продукты, богатые аминокислотами, основными углеводами и среднецепочечными триглицеридами, показала свою эффективность при лечении детей с ЭоЭ. Первые исследования эффективности такого подхода продемонстрировали, что у всех 10 детей, которые находились на этой диете, наблюдалось или полное выздоровление, или улучшение симптомов и эозинофилии пищевода в течение 2-6 нед. Большое исследование с участием 51 ребенка с ЭоЭ, в котором пациентов лечили, используя элементную диету, показало, что у 49 (96%) больных отмечалось явное улучшение симптомов и эозинофилии пищевода в среднем через 9 дней. Подобные результаты были получены еще в нескольких подобных исследованиях. На практике применение элементной диеты может вызывать определенные трудности, связанные с дороговизной и неприятным вкусом ингредиентов либо необходимостью введения последних в некоторых случаях через энтеральный зонд.

В связи с этим была разработана эмпирическая SFED-диета, исключающая потребление шести распространенных пищевых аллергенов: молока, яиц, пшеницы, сои, морепродуктов и орехов. Ее первое ретроспективное исследование показало хорошую сравнимость с элементной диетой, при этом у 74% пациентов был отмечен хороший гистологический ответ (10 эозинофилов/поле зрения), а у 95% участников наблюдалось симптоматическое улучшение. Повторное введение пищи этим больным после первичного улучшения показало, что наиболее частым пищевым триггером было молоко, менее частыми — пшеница, яйца и соя. В недавнем исследовании среди 50 взрослых пациентов с ЭоЭ,



получавших SFED-диету, у 64% была отмечена полная гистологическая ремиссия (5 эозинофилов/поле зрения), а у 94% наблюдалось улучшение симптомов. После повторного введения пищи наиболее часто идентифицированными аллергенами были пшеница и молоко.

Наконец, еще одним подходом к лечению с помощью диеты является целевая элиминационная диета, при которой из рациона исключаются пищевые аллергены, идентифицированные с помощью аллергического тестирования. В одном из первых исследований эффективности такого подхода у 26 детей с ЭоЭ полную или частичную реакцию на лечение отметили у 24 пациентов, при этом молоко и яйца были наиболее распространенными идентифицированными аллергенами при скарификационных пробах, а пшеница и соя – при кожных аллергических пробах. Несмотря на то что последующие исследования также показали хорошие результаты, уровень эффективности такого подхода у детей составляет 55-75% случаев. К сожалению, у взрослых она потенциально ниже.

#### Эндоскопическая дилатация

Окончательным методом лечения ЭоЭ, применяемого у пациентов со сформировавшейся стриктурой пищевода или узким просветом пищевода, а также при симптомах выраженной дисфагии, является эндоскопическая дилатация пищевода. Уже первые сообщения о применении эзофагеальной дилатации при ЭоЭ показали достаточно высокий уровень осложнений, таких как перфорация пищевода, трещины пищевода, и госпитализаций в связи с постпроцедурными болями в грудной клетке. Например, в самом большом из этих исследований у 3 из 36 пациентов, у которых проводилась дилатация (8%), отмечалась перфорация пищевода, а у 1 пациента возник синдром Бурхава, вызванный рвотой. На основании этого, а также в контексте характерной хрупкости слизистой оболочки при ЭоЭ уже в первых согласованных рекомендациях по лечению ЭоЭ предлагалось использовать очень бережный подход к дилатации, рекомендовалось ее проведение только при неэффективности медикаментозного лечения и диетотерапии.

Однако, по данным исследований последних лет, опасения, связанные с высокой частотой осложнений дилатации пищевода, преувеличены. Так, согласно двум последним систематическим обзорам, собравшим информацию почти о 500 пациентах, у которых проведено приблизительно 1000 дилатаций, перфорация отмечалась всего в 3 случаях (0,3%). Помимо более высокой безопасности дилатация пищевода эффективно влияет на улучшение симптомов дисфагии, несмотря на то что последняя не оказывает никакого влияния на подлежащее эозинофильное воспаление. В одном большом исследовании эффективности дилатации среди 42 пациентов с ЭоЭ у 81% симптомы исчезали через 3 мес, у 46% – через год, а у 41% – через 2 года. Несмотря на то что у 74% больных после процедуры отмечалась ретростернальная боль, все они сочли процедуру приемлемой для проведения.

Таким образом, эндоскопическая дилатация пищевода может быть безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ЭоЭ, у которых наблюдаются стриктуры или узкий просвет пищевода, а применение дилатации поддерживается в обновленных согласованных рекомендациях. Стандартный подход подразумевает откладывание

дилатации пищевода во время исходной (диагностической) эндоскопии, за исключением случаев, когда наблюдается критическое сужение, в пользу проведения дилатации во время последующей эндоскопии, которая проводится для оценки реакции на медикаментозное или диетическое лечение. Все еще обсуждается выбор расширителя для дилатации пищевода. Расширение с помощью надувного баллона предлагает теоретические преимущества, поскольку снижается поперечная сила воздействия и имеется возможность четко определить размер пищевода, непосредственно визуализировать расширение, а также прекратить его в случае угрозы разрыва стенки. Применение зонда-бужа позволяет проводить расширение всего пищеводного просвета одним движением, обеспечивает эндоскописту тактильное восприятие сопротивления, а также стоит дешевле. Для определения наиболее безопасного и эффективного метода дилатации необходимо проведение дальнейших исследований. В общем, к дилатации пищевода следует подходить рассудительно, перед эндоскопией необходимо обсуждать с пациентами ее риски и преимущества, в том числе высокую вероятность возникновения дискомфорта в грудной клетке после проведения процедуры.

#### Заключение

За последние два десятилетия ЭоЭ значительно трансформировался и перешел из разряда редких диагнозов в разряд распространенных заболеваний. Учитывая, что при данной патологии нет индивидуальных патогномических или гистологических симптомов, ЭоЭ рассматривается как клиничко-патологическое состояние, для диагностики которого необходимо учитывать все признаки. Последние согласованные рекомендации констатируют, что диагноз ЭоЭ устанавливается при наличии симптомов нарушения функций пищевода,  $\geq 15$  эозинофилов/поле зрения в биоптатах пищевода, а также при исключении других причин эозинофилии пищевода, в том числе ИПП-чувствительной пищевой эозинофилии. После подтверждения диагноза могут применяться три основных метода лечения: медикаментозное лечение, диета и дилатация пищевода.

На рисунке представлен практический подход к диагностике и лечению ЭоЭ, а также резюмируются идеи, рассмотренные выше.

Когда клинически имеется подозрение на ЭоЭ, для начальной оценки используется ЭГДС. С целью повышения диагностической чувствительности ЭГДС необходимо провести, по крайней мере, 2-4 биопсии из дистального и проксимального отделов пищевода, независимо от того, имеются ли визуальные изменения в этих участках или нет. Если в биоптате определяется эозинофилия  $\geq 15$  эозинофилов/поле зрения, можно заподозрить ЭоЭ, хотя ставить окончательный диагноз рано. Во-первых, необходимо исключить наличие других состояний, которые вызывают эозинофилию пищевода, во-вторых, следует провести 8-недельный ИПП-тест с двойными дозами ИПП (с целью исключения ИПП-ЧПЭ). При этом целесообразно использовать эффективный, безопасный и хорошо переносимый ИПП, такой как пантопразол. В случае, если при повторной эндоскопии с биопсией симптомы эозинофилии пищевода улучшились или исчезли, пациент не страдает ЭоЭ в его настоящем определении. Если при последующей клинической

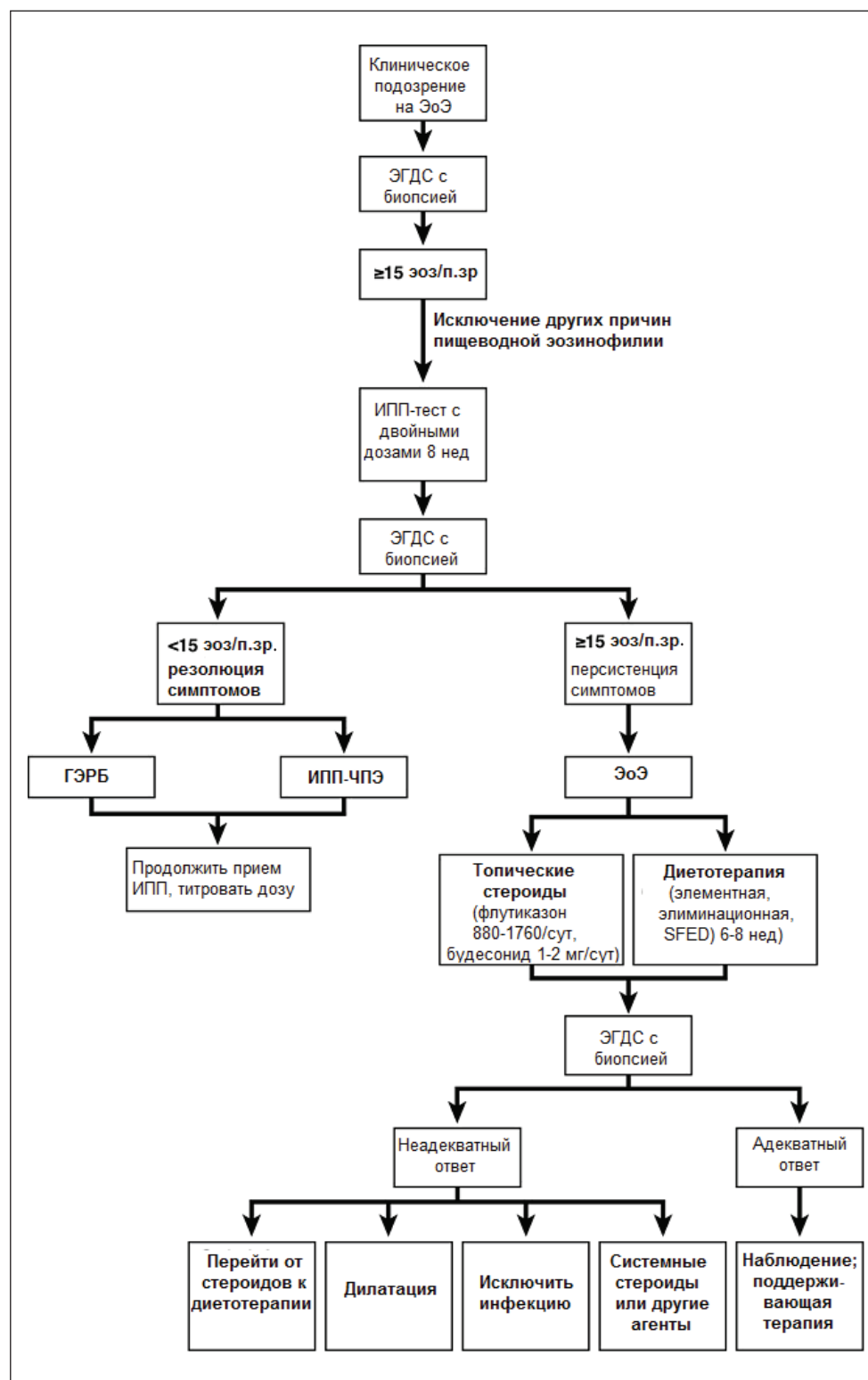


Рис. Практический подход к ведению больных с ЭоЭ

оценке у больного исключается наличие ГЭРБ, ему можно ставить диагноз ИПП-ЧПЭ и затем продолжать поддерживающее лечение ИПП в минимально эффективной дозе. Наоборот, если при повторной эндоскопии симптомы и эозинофилия пищевода сохраняются на одинаковом уровне  $\geq 15$  эозинофилов/поле зрения, в таком случае ставится окончательный диагноз ЭоЭ.

После этого первый этап лечения может быть проведен с помощью топических стероидов или путем применения элиминационной диеты. В случае, если выбраны топические стероиды, их доза должна колебаться в пределах 880-1760 мкг/сут для флутиказона или 1-2 мг/сут для будесонида в сочетании с 5 г сахарозы (препараты применяют 2 раза в день с соблюдением четко определенной дозы). В случае выбора лечения при помощи диеты, в зависимости от предпочтений пациента, наличия профессионального опыта, результатов аллергического тестирования, а также тяжести заболевания, можно рекомендовать целевую элиминационную диету, эмпирическое исключение шести пищевых продуктов (молока, яиц, пшеницы, сои, морепродуктов и орехов) либо элементную диету. Как фармакологическое, так и диетическое лечение вначале назначается на 6-8 нед, после чего проводится повторная эндоскопия. Если имеет место существенное улучшение гистологической картины, можно продолжить наблюдение за пациентом

или назначить противорецидивную терапию.

В случае, если соответствующая клиническая реакция отсутствует, рассматривают возможность использования дополнительных методов лечения. Если вначале были выбраны стероиды, на втором этапе применяют элиминационную диету или наоборот. В случае, если ни один из методов не дает положительных результатов, относительно стратегии проведения последующего лечения имеется очень мало данных, поэтому выбор дальнейшей терапии должен осуществляться для каждого пациента индивидуально. Эндоскопическая дилатация может рассматриваться в случаях наличия критических стриктур, сужения пищевода или постоянных кольцевидных стриктур, которые объясняют затрудненное глотание. Кроме того, необходимо исключать возможное инфекционное поражение пищевода, например кандидозный эзофагит. В случае, если симптомы сильно выражены или необходимо достичь быстрого эффекта, можно рассмотреть первичное применение системных стероидов. В отдельных случаях рассматривают также применение других агентов. В перспективе изучение и внедрение новых информативных биомаркеров смогут сделать процесс диагностики ЭоЭ менее инвазивным, а начальный выбор лечения – индивидуализированным.



**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ



Н.В. Харченко

# Адеметионин и его роль в антиоксидантной защите при хронических диффузных заболеваниях печени

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост болезней печени. Прогнозы темпов роста этих патологий неутешительны: предполагается, что на фоне сохраняющейся химизации и загрязнения внешней среды в ближайшие десятилетия следует ожидать увеличения заболеваемости гепатитами и циррозами печени еще на 30-50%. По данным ВОЗ, частота токсических поражений печени с 1960 г. увеличилась в мире в 6-8 раз.

Среди основных причин острых и хронических заболеваний печени важное место занимают вирусные поражения. Следующей частой причиной поражения печени является токсический фактор. Значение отравляющих воздействий в настоящее время возросло. Последние десятилетия характеризуются масштабом химического загрязнения внешней среды – за период цивилизации в биосферу внесено около 1 млн химических соединений, к которым эволюционно организм человека не адаптирован.

**Для обезвреживания чужеродных веществ организм человека использует ферментные системы печени, которые не рассчитаны на такую интенсивную нагрузку. Кроме этого, ферменты печени оказывают влияние на обмен веществ и являются ответственными за поддержание внутренней среды организма на необходимом для жизни уровне. Перегрузка ферментов системы цитохром Р450, играющих важную роль в защите чистоты внутренней среды организма и обеспечении нормального течения многих биохимических реакций, может вести не только к развитию поражения печени, но и изменению обмена веществ и способствовать возникновению ряда обменных заболеваний в довольно раннем возрасте.**

Особенно опасно поступление токсических веществ на фоне вирусных поражений печени или других структурных изменений паренхимы печени. Сочетание имеющихся повреждений с токсическими воздействиями может привести к снижению обезвреживающей функции печени и накоплению продуктов неполного метаболизма токсинов и продуктов эндогенного происхождения, возможны также нетипичные течения биохимических реакций, ведущие к образованию более токсических промежуточных продуктов по сравнению с изначальными формами. Известно, что незавершенный метаболизм фармакологических препаратов, некоторых белковых структур, в том числе пищевых метаболитов, может вести к их накоплению, развитию аллергии, реакций со стороны иммунной системы, развитию интоксикации.

Одним из широко известных токсических веществ, вызывающих поражение печени, является алкоголь. Поражения печени при употреблении алкоголя обусловлены тем, что 90-96% этилового спирта метаболизируется в печени. Образовавшийся в процессе метаболизма ацетальдегид – чрезвычайно токсическое вещество. Следует отметить, что сам по себе алкоголь является токсином для печени, употребление его при вирусных поражениях, приеме медикаментов или в условиях проживания в загрязненной местности, а также бедного незаменимыми компонентами питания недопустимо. Указанные факторы резко снижают «безопасную дозу» этанола. Прием алкоголя приводит к жировой инфильтрации печени вследствие снижения окисления жирных кислот и увеличения синтеза

триглицеридов, накопление токсического ацетальдегида повреждает структурные элементы печени, вызывает функциональные и структурные повреждения ферментов, мембран, митохондрий. В результате повреждений образуются продукты распада, которые воспринимаются иммунной системой как чужеродные, и против них запускаются аутоиммунные процессы.

Одним из ведущих механизмов повреждения тканей различных органов и систем является повышение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для процессов свободнорадикального окисления характерна универсальность, т. е. во всех случаях негативного воздействия на организм какого-либо фактора происходит активация окисления. Активные формы кислорода повреждают многие вещества, однако основной их мишенью являются липиды мембран и липопротеины (процесс ПОЛ). Особое место занимает свободнорадикальное окисление в повреждении печени. Печень играет центральную роль в обмене веществ и обезвреживании огромного количества эндогенных токсинов и экзогенных ксенобиотиков. Липидная перекисидация – это важный механизм обезвреживания многих ксенобиотиков. Это позволяет превратить труднорастворимые в воде токсины в растворимые соединения и вывести их из организма.

ПОЛ является универсальным механизмом повреждения печени при многих неблагоприятных факторах. Этот процесс носит цепной характер, и образующиеся при этом свободные радикалы активно реагируют с кислородом с образованием перекисных радикалов, которые взаимодействуют с новыми молекулами ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран, образуя новые радикалы, гидроперекиси и токсические продукты распада липидов – альдегиды, эпоксиды, кетоны и др. Вследствие действия продуктов ПОЛ возникает выраженное нарушение

деятельности клеток: прежде всего, повышается проницаемость клеточных мембран, что ведет к проникновению желательных токсинов внутрь клетки, нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, снижается энергообразование, повреждается ядро, генный аппарат клетки, активируются липосомы, вплоть до гибели клетки.

Любая живая ткань и в особенности такой орган, как печень, обладают способностью уменьшать процессы перекисного окисления за счет наличия антиоксидантной системы защиты. Синтез большинства соединений антиоксидантной системы осуществляется в печени, поэтому при любом заболевании печени страдает не только антиоксидантная защита самой печени, но и других органов и тканей. Об активном участии печени в антиоксидантной защите организма свидетельствуют данные о наиболее высоком содержании ферментативных и неферментативных антиоксидантов в ее ткани. Так, содержание витамина Е в 10 раз, а биофлавоноидов в 40 раз выше в печени, чем в других органах. Имеются также сведения о том, что печень принимает участие в распределении антиоксидантов в организме. При заболеваниях печени имеет место нарушение депонирования, синтеза и распределения антиоксидантов, в связи с чем отмечается накопление токсических метаболитов, вызывающих интоксикацию и усугубляющих патологические изменения в печени. Принципиальным направлением в лечении больных хроническими гепатитами является использование препаратов, влияющих на механизмы прогрессирования заболеваний печени. К универсальным повреждающим факторам относят повышенные процессы свободнорадикального окисления.

**Снижение процессов окислительного стресса, характеризующихся клеточным повреждением, цитолизом и**

**в конечном итоге развитием и прогрессированием фиброза путем поддержки антиоксидантной защиты (АОЗ), является перспективным для замедления прогрессирования поражения печени, независимо от этиологии заболевания. Среди гепатопротекторов, обладающих рядом положительных влияний на метаболические процессы и на состояние АОЗ, следует выделить S-адметионин.**

S-аденозилметионин, производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ), в наибольшем количестве синтезируется в печени. Донором метильных групп в реакциях трансметилирования является не свободный метионин, а так называемый активный метионин – S-аденозилметионин, который образуется в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионинаденозилтрансферазой (MAT). Молекула S-аденозил-L-метионин включена в биохимические реакции как донор метильной группы (метилирование фосфолипидов в составе липидного слоя клеточных мембран), как непосредственный предшественник физиологических тиоловых соединений – цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфурирование), как предшественник полиаминов – путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов (рис.).

Характерной особенностью поражения печени является снижение активности MAT, участвующей в переносе групп  $\text{CH}_3$  при трансметилировании S-аденозилметионина. Активность MAT играет важную роль в модификации нуклеиновых кислот и функционировании генетического аппарата клетки. Дополнительное введение адеметионина способствует восстановлению активности MAT и устранению дефицита адеметионина. Метильная группа S-аденозилметионина играет роль источника метильной группы в реакциях метилирования норадреналина в адреналин, диметилэтанолamina – в холин, карнозина – в ансерин, никотинамида – в N-метилникотинамид, метилировании нуклеиновых кислот, белков и других соединений. S-адметионин является ключевым звеном в реакциях детоксикации, происходящих в печени, определяет способность клеток этого органа к восстановлению и регенерации, участвует в антиоксидантной защите. Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (трансметилирование, транссульфурирование, синтез полиаминов). Кроме того, адеметионин включается в реакции нейропротекторной защиты и обладает антидепрессивным действием.

**Дополнительное введение S-адметионина восполняет его дефицит, вызванный повышенными потребностями этого вещества при различных заболеваниях печени. S-адметионин оказывает многофункциональное действие и способен уменьшить клинические проявления**

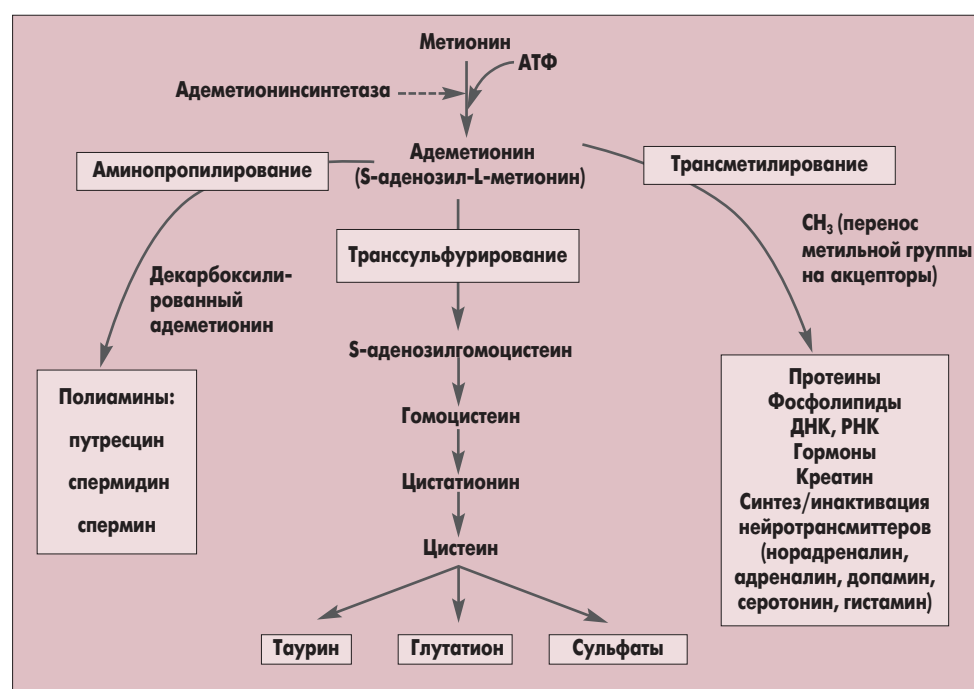


Рис. Основные метаболические пути превращений S-аденозилметионина



заболеваний печени, тревогу и признаки депрессии, восстановить работоспособность, улучшить функцию жизненно важных органов (печени, головного мозга).

Гептрал включается в основные биохимические реакции, которые быстро и эффективно обезвреживают токсины. Детоксикационное действие распространяется на вещества, поступающие в организм из внешней среды, а также продукты жизнедеятельности клеток и агрессивные компоненты желчи.

**!** Одной из важных особенностей S-адметионина является способность увеличивать синтез глутатиона и цистеина — естественных факторов антиоксидантной защиты в организме.

Глутатионовая система включает восстановленный глутатион, глутатионредуктазу, глутатион пероксидазу и глутатион-S-трансферазу. Глутатионпероксидаза является ферментом, который катализирует распад перекиси водорода и органических гидропероксидов. Эти ферменты в особенно большом количестве находятся в печени, участвуя в процессах детоксикации. Восстановленный глутатион — низкомолекулярный тиол — относится к основным антиоксидантам во всех клетках организма и его молярная концентрация выше, чем концентрация большинства органических веществ.

Функции глутатиона многообразны: восстановление и изомеризация дисульфидных связей, влияние на активность ферментов и других белков, поддержание мембранных функций, коферментные функции, участие в обмене эйкозаноидов, резервирование цистеина, влияние на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, пролиферацию и др. Кроме, указанных функций, глутатион относят к основным ферментным антиоксидантам. Главный орган синтеза GSH у млекопитающих — печень. Она обеспечивает около 90% всего циркулирующего глутатиона. Образование глутатиона в печени зависит от содержания в ней цистеина. Синтезированный в печени глутатион поступает в кровь, утилизируется тканями организма путем транспорта через клеточные мембраны и ресинтеза внутри клетки посредством глутамильного цикла. Поступление глутатиона из плазмы крови в ткани контролируется активностью гамма-глутамилтранспептидазы, а ферментом, лимитирующим скорость синтеза глутатиона, является гамма-глутамилцистеинсинтетаза. При снижении синтеза глутатиона в печени уменьшается концентрация глутатиона в плазме крови и органах.

В механизмах детоксикации участвует также фермент глутатион-S-трансфераза, которая катализирует реакцию между глутатионом и многими электрофильными метаболитами ксенобиотиков, повышая гидрофильность лигандов и облегчая их экскрецию печенью. Глутатион-S-трансфераза, взаимодействуя с глутатионом, способствует его ионизации до глутатионового тиолатного иона, который нуклеофильно атакует электрофильный атом ксенобиотика. Образующиеся конъюгаты преимущественно метаболизируются почками до меркаптуратов. Около 50-60% от общего количества глутатиона печени выделяется в основном с желчью и его концентрация в желчи в норме высокая, что важно для АОЗ эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков, слизистой желчного пузыря и кишечника.

Нарушение баланса между прооксидантными факторами и функциональными возможностями антиоксидантной системы организма ведет к избыточному неферментному свободнорадикальному окислению. Сниженное поступление биоантиоксидантов с пищей, стрессы

различного происхождения, когда одновременно под влиянием катехоламинов и кортикостероидов в кровь поступает избыток жирных кислот и кислорода; поступление прооксидантов, таких как пестициды, лекарства-окислители, фотохимические продукты смога и т.д.; избыточное потребление жиров и углеводов при недостаточном расходовании их; гиподинамия; физические факторы — радиоактивный фон, ультрафиолетовое облучение, электромагнитное поле; врожденные энзимопатии, возрастное снижение активности антиоксидантных ферментов, различные заболевания ведут к снижению антиоксидантной защиты и развитию свободнорадикальных повреждений. Синдром перекисидации включает следующее повреждение мембран; инактивацию или трансформацию ферментов; подавление деления клеток; накопление в клетке инертных продуктов полимеризации.

Накопление активных форм кислорода и других пероксидантов может вызвать так называемый оксидативный (окислительный, или пероксидный) стресс. Выраженный оксидативный стресс особенно опасен для печени, он утяжеляет течение многих болезней печени или является их самостоятельной причиной. Клетка использует три линии ферментативной защиты от активных кислородных соединений с помощью супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. На этом роль глутатиона не ограничивается. Фермент глутатионтрансфераза участвует в обезвреживании вторичных продуктов перекисления других окисленных соединений.

Таким образом, ключевая роль в защите клетки от оксидативного стресса отводится системе глутатиона. Исследования свидетельствуют о том, что уровень восстановленного глутатиона в печени лимитируется количеством поступающих с пищей серосодержащих аминокислот цистеина и метионина.

**!** Использование адметионина более эффективно в поддержании пула глутатиона в печени по сравнению с обогащением рациона L-метионином. Это обусловлено тем, что метионин, прежде чем выполнять свои биологические функции, должен быть активирован и преобразован в адметионин. Этот процесс часто нарушается при различных заболеваниях печени вследствие нарушения функций ферментов, участвующих в процессе превращения метионина в адметионин, и не может быть компенсирован дополнительным приемом метионина с пищей.

Учитывая тот факт, что адметионин участвует в синтезе полиаминов, которые имеют непосредственное отношение к процессам регенерации печени, обладает детоксирующим, антиоксидантным действием, улучшает текучесть мембраны гепатоцита и функции внутриклеточных транспортных систем, в том числе ответственных за экскрецию желчи, участвует в синтезе различных нейромедиаторов, в первую очередь серотонина, оказывает положительное влияние на соединительную ткань, значительно расширяется сфера его применения в медицине.

**Понимание механизмов действия S-адметионил-L-метионина (Гептрал) позволит врачу-гастроэнтерологу, терапевту и врачу общей практики определить показания к его применению, расширит область использования препарата, в том числе и при сочетанной патологии печени с другими заболеваниями внутренних органов, нервной системы и опорно-двигательного аппарата человека.**

Список литературы находится в редакции.



## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГЕПТРАЛ®

Регистрационное удостоверение: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01

### Состав

1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 760 мг адметионина 1,4-бутандисульфоната, что соответствует 400 мг катиона адметионина.

### Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС А16А А02.

### Показания

Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных; депрессивные синдромы.

### Противопоказания

Генетические дефекты, которые влияют на метиониновый цикл и/или вызывают гомоцистеинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В<sub>12</sub>). Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

### Способ применения и дозы

Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2-3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют иной цвет, кроме от белого до желтоватого, необходимо отказаться от их применения.

**Начальная терапия.** Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной парентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени. Перорально (внутри): рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сут). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

### Побочные реакции

По данным 22 проведенных клинических исследований лечения адметионином побочные реакции наблюдались у 7,2% от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с приемом препарата не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезии; сердечно-сосудистые расстройства; приливы, поверхностный флебит; вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота; печеночная колика, цирроз печени; гипергидроз, зуд, кожные реакции; артралгия, мышечные судороги; астеня, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались гиперчувствительность, анафилактикоидные реакции или анафилактические реакции, тревога, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), ангионевротический отек, аллергические кожные реакции, редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении.

### Применение в период беременности или кормления грудью

Применение высоких доз адметионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Адметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери/риск для плода. В период кормления грудью адметионин назначают только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца.

### Дети

Безопасность и эффективность применения адметионина у детей не установлены.

### Взаимодействие

Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

### Категория отпуска

По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж; тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

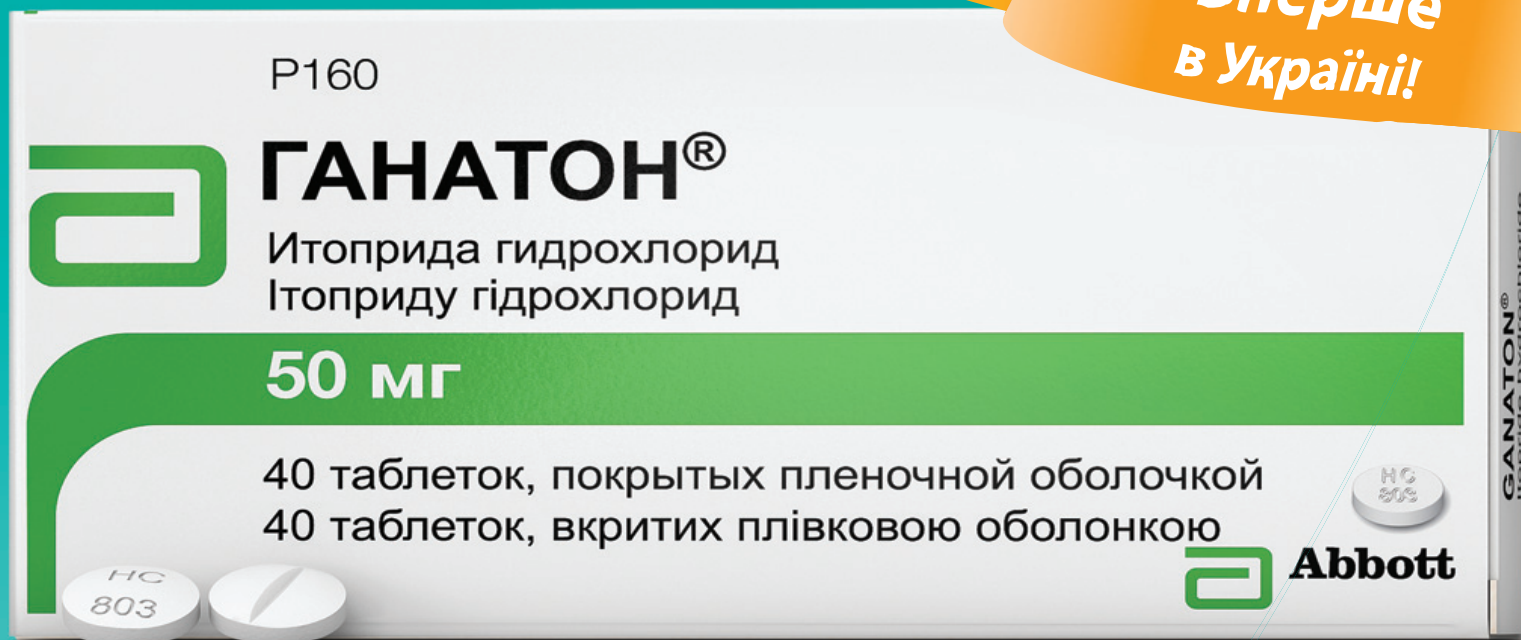




# Ганатон®

ітоприду гідрохлорид

Вперше  
в Україні!



**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.  
СТИМУЛЯТОРИ ПЕРИСТАЛЬТИКИ.**

## ПОКАЗАННЯ:

- БІЛЬ ТА ДИСКОМФОРТ У ВЕРХНІЙ ЧАСТИНІ ЖИВОТА;
- ВІДЧУТТЯ ШВИДКОГО НАСИЧЕННЯ;
- ПЕЧІЯ;
- НУДОТА;
- ЗДУТТЯ ЖИВОТА;
- РВОТА;

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ № UA/12614/01/01

**ДІЮЧА РЕЧОВИНА:** 1 таблетка містить 50 мг ітоприду гідрохлориду; **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Таблетки, вкриті плівковою оболочкою, **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Стимулятори перистальтики, Код АТС А03Г А. **ПОКАЗАННЯ.** Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота; відчуття швидкого насичення; біль та дискомфорт у верхній частині живота; анорексія; печія; нудота; блювання. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до ітоприду гідрохлориду та інших компонентів препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності шлунково-кишкового тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, механічній обструкції або перфоранії. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Для дорослих рекомендована доза становить 150 мг на добу (по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на день перед прийомом їжі). Зазначена доза може бути знижена з урахуванням віку пацієнта та симптомів. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Побічні реакції, про які повідомлялось протягом клінічних досліджень. Під час клінічних досліджень (I-III фази) ітоприду гідрохлорид переносився добре, про розвиток серйозних побічних реакцій не повідомлялося. Загалом повідомлялося про 19 випадків виникнення побічних реакцій, які спостерігались у 14 з 572 пацієнтів, що становить 2,4 %. Більшість зазначених побічних реакцій, що спостерігались більше ніж у одного пацієнта, складали: діарея (0,7 %), головний біль (0,3 %), біль у животі (0,3 %). Відхилення лабораторних показників, що спостерігались під час клінічних досліджень: зниження рівня лейкоцитів (лейкопенія) (0,7 %), підвищення рівня пролактину (0,3 %). **ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ.** Ітоприду гідрохлорид не слід застосовувати у період вагітності. Ітоприду гідрохлорид проникає у грудне молоко. Має бути прийнято відповідне

рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування. **ДІТИ.** Безпека застосування ітоприду гідрохлориду дітям віком до 16 років не встановлена. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ.** Ітоприду гідрохлорид посилює дію анетилхоліну та може виявляти холінергічні побічні реакції. Дані про довготривале застосування відсутні. Ітоприду гідрохлорид слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ.** Обережним необхідно бути при застосуванні лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом, лікарських форм із уповільненим вивільненням або з кишковорозчинною оболочкою. Антихолінергічні лікарські засоби можуть знижувати дію ітоприду гідрохлориду. **ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ.** 3 роки. **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.** Зберігати в недоступному для дітей місці. **УПАКОВКА.** 10 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

Повідомити Абботт про небажане явище при застосуванні препарату або про скаргу на якість препарату Ви можете за телефонами (нілодобово):  
в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 6080;  
в Республіці Білорусь +375 17 256 7920;  
в Республіці Узбекистан + 998 71 129 0550.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

PR-UA-GAN-09(04/14)

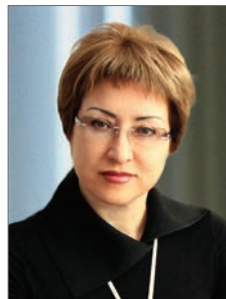
 **Abbott**  
A Promise for Life



# Нарушения моторики в рамках функциональных расстройств и при органических заболеваниях органов пищеварения: современные возможности терапии

Продолжая успешно начатую традицию дистанционных образовательных проектов, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика при поддержке компании «Абботт» 15 мая провела очередную сессию Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины, посвященную проблеме нарушений моторики органов пищеварительного тракта. В мероприятии, которое проходило в форме видеомоста, приняли участие представители ведущих научных школ гастроэнтерологии и практические врачи гг. Киева, Харькова, Донецка, Днепрпетровска, Запорожья, Винницы, Львова и Одессы.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко посвятила выступление проблеме функциональной диспепсии.



Вначале докладчица обратила внимание врачей на то, что приказом Министерства здравоохранения Украины № 511 от 17.06.2013 г. в официальные формы статистической отчетности лечебных учреждений № 12 и 20 была введена рубрика «диспепсия» – код K30 по МКБ, что позволит дать оценку истинной распространенности диспепсии в нашей стране и более эффективно планировать использование ресурсов здравоохранения.

Постановка диагноза функциональной диспепсии (ФД) в соответствии с Римскими критериями III (2006) на первый взгляд не составляет трудности. Необходимо наличие одного или более диагностических критериев (симптомов), беспокоящих пациента в течение последних 3 мес и впервые выявленных, по меньшей мере, за 6 мес до установления диагноза:

- постпрандиальное переполнение;
- быстрое насыщение;
- боль в области эпигастрия;
- жжение в области эпигастрия.

На практике качество диагностики зависит от знаний и навыков врачей и доступности инструментальных методов обследования, ведь ФД – это диагноз исключения. Следует исключить в первую очередь гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), которые являются самыми частыми причинами органической диспепсии.

**Н**арушениям моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отводится ключевая роль в патогенезе ФД. До 75% пациентов с ФД имеют нарушения моторики и эвакуаторной функции желудка. Важную роль играют наследственная предрасположенность, состояние желудочной секреции, висцеральная гиперчувствительность, характер питания и качество пищи, психосоциальные факторы.

Рациональное питание и диетотерапия – обязательные и эффективные направления ведения пациентов с ФД. Основными характеристиками пищи, обратно коррелирующими со скоростью опорожнения желудка, являются плотность, калорийность, осмолярность и кислотность. К алиментарным факторам, нарушающим моторику желудка, относятся перекармливание, употребление газированных напитков, жареных и жирных блюд, свежеспеченных хлебобулочных изделий, жирных колбас и копченостей, шоколада.

Особое внимание Н.В. Харченко уделила психосоциальному фактору развития ФД. Многие зарубежные авторы (G.R. Locke, 2004; E.J. Bennett, 1998; C. Cheng, 2000) считают, что тяжелые бытовые стрессы могут служить предиктором тяжести симптомов функциональных расстройств ЖКТ у амбулаторных пациентов, а недостаточность социальной поддержки больных обуславливает более тяжелое течение расстройства и снижает эффективность лечения. Доказано, что замедление эвакуации пищи из желудка связано с хроническими стрессами (E.J. Bennett, 1998). Для пациентов с ФД характерны повышенная тревожность, склонность к депрессии и неврозам (J.E. Richter, 1991). G.R. Locke и соавт. выявили, что у больных ФД чаще встречаются депрессия, тревога, соматизированная психопатология, анорексия и булимия по сравнению с контрольной



группой. Некоторые исследователи показали, что при включении в схему лечения ФД, помимо прокинетики и ингибиторов протонной помпы (ИПП), антидепрессантов ускоряется редукция симптомов диспепсии (Я.С. Циммерман, 2004; А.А. Шептулин, 1998). При установлении у конкретного пациента важной роли психоэмоциональных факторов в развитии ФД его следует курировать совместно с психологом или психотерапевтом.

Переходя к рассмотрению возможностей медикаментозной терапии ФД, лектор отметила важность такого показателя эффективности, как NNT (number needed to treat) – количество больных, которым нужно назначить тот или иной препарат, чтобы получить улучшение у одного.

Антациды, популярные в нашей стране, не имеют достаточной доказательной базы в лечении ФД. Эффективность эрадикации *H. pylori* в отношении симптомов ФД невысока: NNT=17. Антисекреторная терапия ИПП эффективна преимущественно при синдроме эпигастральной боли (язвенноподобном варианте ФД) и малоэффективна при дискинетическом варианте (NNT=7). На сегодняшний день самый высокий показатель NNT=4 в лечении ФД по результатам анализа доказательной базы у прокинетики.

В арсенале гастроэнтерологов два поколения прокинетики с разными механизмами действия и профилями побочных действий. В качестве оптимального прокинетики для лечения ФД по соотношению эффективности и безопасности Н.В. Харченко выделила оригинальный селективный блокатор дофаминовых рецепторов последнего поколения – итоприда гидрохлорид, который в Украине представлен компанией «Абботт» под названием Ганатон®.

**Г**анатон® (итоприда гидрохлорид) – это стимулятор перистальтики ЖКТ с двойным механизмом действия. Он заключается в антагонизме к дофаминовым рецепторам D<sub>2</sub>, что приводит к высвобождению ацетилхолина в нервомышечных синапсах гладкомышечной оболочки ЖКТ, а также ингибированию ацетилхолинэстеразы, благодаря чему тормозится распад выделенного ацетилхолина. Оба механизма потенцируют друг друга и стимулируют холинергическую моторику ЖКТ, что обеспечивает ускорение опорожнения желудка и противорвотный эффект.

Ганатон® показан для купирования и предупреждения желудочно-кишечных симптомов ФД и хронического гастрита, а именно: вздутия живота, ощущения быстрого насыщения, боли и дискомфорта в верхних отделах живота, анорексии, изжоги, тошноты и рвоты.

Эффективность препарата Ганатон® по уменьшению основных симптомов диспепсии подтверждена в клинических исследованиях у пациентов с ФД в сочетании с рефлюкс-эзофагитом (K. Inoue, Y. Sanada et al., 1999). По сравнению с домперидоном Ганатон® обеспечивает высокую эффективность купирования симптомов у большего количества пациентов с ФД (P. Sawant et al., 2004; P.G. Мязин, 2010).



Таким образом, ФД – распространенное расстройство, требующее знаний и опыта при постановке диагноза, а также комплексного подхода к лечению с учетом образа жизни, характера питания, психосоциальных факторов больного. Важной составляющей терапии ФД является применение современных прокинетики с доказанной эффективностью и безопасностью.

Заведующий кафедрой внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак рассмотрел проблему нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при сахарном диабете (СД).



Учитывая пандемическую распространенность и стремительный рост заболеваемости СД 2 типа, а также полиорганный характер поражений при данном заболевании, проблему СД следует считать одной из самых актуальных для врачей разных специальностей, в том числе гастроэнтерологов. Одной из первых мишеней СД становится ЖКТ. Декомпенсация углеводного обмена и хроническая гипергликемия создают благоприятные условия для формирования нарушений моторно-эвакуаторной функции пищевода, желудка и кишечника. В их основе лежит диабетическая автономная нейропатия, которая приводит к нарушению иннервации гладкомышечного слоя органов ЖКТ, ослаблению сфинктеров и снижению желудочной секреции.

Профессор О.Я. Бабак подчеркнул, что при СД у пациентов имеет место «диабетическая гастропатия». Это комплекс нейромышечных расстройств в гастродуоденальной зоне у больных СД 2 типа, который включает следующие нарушения:

- желудочную дизритмию;
- гастропарез, ослабление моторики антрального отдела желудка и его дилатацию;
- антродуоденальную дискоординацию.

У 75-80% больных СД 2 типа именно неудовлетворительные показатели компенсации углеводного обмена приводят к формированию диабетической гастропатии с индивидуальной клинической картиной синдрома диспепсии.

В лечении диабетической гастропатии лектор выделил три основных направления.

1. Коррекция образа жизни и питания с акцентом на выявленные нарушения углеводно-жирового обмена. К сожалению, пациенты в большинстве случаев уповают на медикаментозное лечение и не всегда прислушиваются к рекомендациям врачей по изменению образа жизни.
2. Адекватный гликемический контроль.
3. Лечение собственно синдрома диспепсии при СД.

В начале заболевания синдром диспепсии, как правило, проявляется как функциональная диспепсия. Если не проводить лечение, то он трансформируется в органическую патологию. Препаратами выбора, в зависимости от клинического варианта диспепсии, являются прокинетики при постпрандиальном дистресс-синдроме или ИПП при преобладании эпигастрального болевого синдрома.

**Р**ассматривая вопрос о выборе прокинетики, докладчик представил сравнительную характеристику применяемых препаратов и сделал вывод о преимуществах

Продолжение на стр. 20.



## Нарушения моторики в рамках функциональных расстройств и при органических заболеваниях органов пищеварения: современные возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 19.

итоприда (препарат Ганатон®). Благодаря двойному механизму действия Ганатон® усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, а также оказывает умеренный противорвотный эффект за счет взаимодействия с D<sub>2</sub>-рецепторами триггерной зоны. При этом итоприд не вызывает нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, практически не влияет на концентрацию пролактина в крови и не удлиняет интервал QT в отличие от прокинетики предыдущего поколения. Кроме того, итоприда гидрохлорид метаболизируется монооксигеназой, а не ферментами системы цитохрома P450, что определяет минимальный риск лекарственных взаимодействий.

Рекомендованный режим приема препарата Ганатон® для взрослых — по 1 таблетке 50 мг 3 раза в день перед приемами пищи (150 мг/сут).

В завершение выступления профессор О.Я. Бабак предостерег врачей от частой ошибки при лечении диспепсии — быстрой отмены препаратов, что приводит к возвращению симптомов. Ганатон® действует достаточно быстро, пациент может почувствовать облегчение уже с первых доз, однако длительность курса лечения должна составлять минимум 3-4 нед, затем при стабильном состоянии можно переходить к приему препарата в режиме «по требованию».

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева обосновала возможности современной прокинетической терапии у пациентов с ГЭРБ.



С патофизиологической точки зрения ГЭРБ — это кислотозависимое заболевание, которое развивается на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Согласно классическим подходам к лечению ГЭРБ кислотный рефлюкс считается наиболее значимым фактором патогенеза заболевания, кислотосупрессия — основным направлением терапии, а ИПП — ведущими средствами. Однако

после прекращения приема ИПП у большинства пациентов симптомы ГЭРБ рецидивируют с вероятностью до 70% случаев в течение 6 мес и до 90% случаев в течение года при несоблюдении рекомендаций по коррекции образа жизни. Лечение, направленное только на подавление желудочной секреции, не устраняет главной причины заболевания — нарушений моторики желудка и запирающей функции пищеводных сфинктеров. ИПП не устраняют сопутствующие ГЭРБ симптомы диспепсии, а также щелочной рефлюкс. Поэтому с 2012 г. ведущие эксперты-гастроэнтерологи вернулись к вопросу о применении при ГЭРБ прокинетики. Восстановление антродуоденальной моторики и тонуса пищеводных сфинктеров может стать вторым направлением патогенетической терапии ГЭРБ наряду со снижением агрессивности рефлюктата.

Среди всех прокинетики итоприд характеризуется максимальным воздействием на моторику пищевода и нижнего пищеводного сфинктера, поэтому некоторые эксперты считают введение этого препарата в стандарты лечения ГЭРБ перспективным (М.М. Wolfe, 2007).

Итоприд усиливает моторику желудка, ускоряет желудочную эвакуацию и нормализует нарушенную гастродуоденальную координацию. Применение итоприда у больных ГЭРБ возможно как в режиме монотерапии при легких формах, так и в комбинации с ИПП (И.В. Маев, 2009).

В исследовании Л.Н. Белоусовой (2009) у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) итоприд обеспечивал быстрое купирование всех симптомов (изжоги, отрыжки воздухом, тошноты, горечи во рту) уже с 3-го дня терапии.

Зарубежные исследователи (P.P. Walwaikar, 2005; Y.S. Kim, 2005) отмечали, что у пациентов с ГЭРБ на 3-й день приема итоприда достоверно уменьшались изжога, регургитация и чувство быстрого насыщения. При ГЭРБ I-II степени итоприд достоверно повышал pH и снижал клинические проявления. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у здоровых добровольцев с применением пищевой манометрии показано, что итоприд уменьшал преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, индуцированные приемом пищи, достоверно снижая количество эпизодов рефлюкса (J. Tack et al., 2011).

Комбинация итоприда и ИПП эффективно устраняла симптомы гастроэзофагеального рефлюкса у 93% пациентов с НЭРБ в исследовании Asim Ghosh и соавт. (2008). Все симптомы уменьшались более чем на 50% через 15 дней от начала лечения, а через 4 нед практически исчезали.

На основании рассмотренной доказательной базы Т.Д. Звягинцева сделала вывод, что перспективным направлением повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ следует считать дополнение терапии ИПП препаратами, гармонизирующими моторику пищевода и желудка, в частности, итоприда гидрохлоридом (Ганатон®).

Итоприд проявляет свои терапевтические свойства в отношении как кислых, так и щелочных рефлюксов. Согласно доказательной базе итоприд эффективно купирует изжогу уже с 3-го дня терапии, а другие основные симптомы ГЭРБ — к 5-9-му дню. На Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Монреале (Канада) в 2005 г. Ганатон® (итоприда гидрохлорид) был охарактеризован как высокоэффективный и безопасный представитель нового класса прокинетики, который может с успехом применяться в лечении ФД, а в будущем займет важное место в терапии других гастроэнтерологических заболеваний, ассоциирующихся с нарушением двигательной функции желудка, — ГЭРБ, идиопатического гастропареза и др. (J. Tack, N.J. Taley, 2006).

Заведующая кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц рассказала о клиническом значении дуоденальной гипертензии (ДГ) и дуоденостаза в практике врача-гастроэнтеролога.



ДГ — один из важнейших синдромов в гастроэнтерологии, но ввиду сложности диагностики и труднодоступности двенадцатиперстной кишки (ДПК) для обследования о нем говорят мало. Органическая ДГ, которая развивается при высокой кишечной непроходимости, входит в компетенцию хирургов. Гастроэнтерологи чаще имеют дело с функциональной ДГ как распространенной, но не всегда распознаваемой причиной

синдрома диспепсии. О первичной ДГ известно мало. Среди возможных механизмов ее развития выделяют нарушение функции и структуры гладкомышечных образований ДПК, дисбаланс ее симпатической и парасимпатической иннервации, нарушение функции автономных нервных сплетений ДПК, соматизированную депрессию. Предполагаемое лечение первичной функциональной ДГ заключается в назначении современных прокинетики, таких как итоприд (Ганатон®).

Вторичная функциональная ДГ встречается намного чаще и, как правило, обусловлена нарушением регуляторных взаимосвязей между ДПК и поджелудочной железой, например при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью. При снижении продукции и пищеварительных ферментов химус рефлексорно задерживается в просвете ДПК в ожидании поступления ферментов, вследствие чего развиваются вторичный функциональный дуоденостаз и ДГ. Для клиники этого состояния характерны тяжесть, распирание в верхней части живота после еды, упорная тошнота и в некоторых случаях не приносящая облегчения рвота. Повышенное давление в ДПК требует выхода и «сбрасывается» в желудок, а затем в пищевод. В результате возникают симптомы соответствующих рефлюксов — дуоденогастрального и гастроэзофагеального: изжога, отрыжка, горечь во рту, дискомфорт в эпигастрии.

Главное направление в лечении ДГ на фоне хронического панкреатита заключается в назначении адекватной заместительной терапии препаратами, содержащими минимикросферы с ферментами поджелудочной железы. Кроме того, обосновано назначение прокинетики (Ганатон®) и антибактериальных средств для деконтаминации ДПК. ДГ создает благоприятные условия для размножения в ДПК патогенной флоры, продукты жизнедеятельности которой еще больше усиливают гипертензию и могут вызывать интоксикацию. Назначение ИПП при изжоге под вопросом, поскольку эти препараты могут подавлять не только желудочную, но и панкреатическую секрецию, и тем самым усугублять дуоденостаз. Целесообразнее защитить слизистую оболочку пищевода от агрессивного рефлюктата альгинатами или другими обволакивающими средствами, не оказывающими влияние на секрецию органов пищеварения.

Последствиями ДГ в верхних отделах пищеварительного тракта также могут быть формирование диафрагмальной грыжи, недостаточность сфинктера Одди. Перистистирование ДГ приводит к смещению процессов полостного пищеварения в нижние отделы тонкой кишки, рефлексорному спазму толстой кишки, дисбиозу, присоединению симптомов кишечной диспепсии (диареи или запора, метеоризма). В лечении этого состояния кроме ферментных препаратов при необходимости можно применять селективные спазмолитики, влияющие на тонус толстой кишки (например, Дипетел), про- и пребиотики, пеногасители.

Отдельным вариантом является ДГ у пациентов, которые перенесли холецистэктомию. В норме сокращение желчного пузыря с выведением в ДПК большой порции желчи играет важную роль в регуляции давления в ДПК. Исключение насосной функции желчного пузыря приводит к дискоординации моторики гастродуоденального комплекса. Развивается дуоденостаз, дуоденогастральный рефлюкс (часто желчный), гастроэзофагеальный рефлюкс. В лечении следует применять прокинетики (Ганатон®), альгинаты для устранения изжоги и защиты пищевода, препарат урсодезоксихолевой кислоты при желчном рефлюксе.

Как заметила Н.Б. Губергриц, исходя из собственного опыта и учитывая мировую практику использования препарата Ганатон®, на этот современный прокинетики возлагаются большие надежды в лечении различных вариантов ДГ.

Ассистент кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Сергей Валерьевич Музыка представил современные



возможности эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта, отметив, что успех эндоскопической диагностики зависит от качества оборудования, умения эндоскописта вывести на экран изображение определенных участков слизистой оболочки, а также правильно интерпретировать увиденное. В настоящее время кроме стандартной эндоскопии (в белом свете) применяются новые методы получения эндоскопического изображения: цифровая обработка, освещение слизистой оболочки светом узкого спектра (narrow band imaging, NBI), хромоэндоскопия, оптическое или цифровое увеличение изображения, эндоскопия высокого разрешения, эндоскопическая сонография. Проводятся новые исследования, которые демонстрируют преимущества современных методов перед обычной эндоскопией в диагностике тех или иных заболеваний. Так, узкоспектральная эндоскопия с обработкой раствором Люголя повышает чувствительность диагностики раннего рака пищевода. Кроме того, NBI позволяет диагностировать эозинофильный эзофагит.

Эндоскопия может служить не только методом диагностики, но и инструментом оценки эффективности лечения в динамике. Например, эндоскопия высокого разрешения применялась в клинических исследованиях действия прокинетики итоприда при лечении ГЭРБ.

По сравнению с обычной эндоскопией, NBI повышает чувствительность диагностики раннего рака желудка, особенно при мелких углубленных аденокарциномах, которые в обычном белом свете могут быть расценены как эрозии. Благодаря оптическому увеличению можно увидеть кишечную метаплазию и дисплазию слизистой оболочки желудка, например, по краям язвы. Увеличение дает визуализацию капиллярного рисунка слизистой оболочки, что позволяет с высокой точностью дифференцировать воспаление от неопластического процесса (при котором наблюдаются извитые, расширенные капилляры).

С.В. Музыка отметил, что успех эндоскопического исследования во многом зависит от человеческого фактора, т. е. навыков и профессионализма эндоскописта. Докладчик перечислил так называемые «слепые» зоны в верхних отделах ЖКТ, которые часто остаются без внимания эндоскопистов: шейный отдел пищевода (быстрое введение эндоскопа мешает детально рассмотреть этот участок), кардиальный отдел желудка ближе к дну и по малой кривизне (их нельзя увидеть без использования ретрофлексии эндоскопа), луковица ДПК за складкой привратника, большой дуоденальный сосочек, отдел ДПК в районе связки Трейца. Для адекватной визуализации некоторых участков необходимы полное расправление складок (инсуффляция воздухом), удаление содержимого с поверхности слизистой оболочки (использование пеногасителей), что не всегда выполняется на практике.

Таким образом, эндоскопия пищеварительного тракта должна отвечать требованиям времени по техническому оснащению и навыкам эндоскописта. Высокое разрешение и оптическое увеличение упрощают интерпретацию изображения и позволяют с высокой точностью проводить дифференциацию эндоскопических находок.

Участники телеконференции имели возможность задать интересные вопросы лекторам при помощи специальных анкет. Ответы на них будут опубликованы в следующем тематическом номере газеты.

Подготовил Дмитрий Молчанов





О.І. Федів, д.м.н., професор, О.Ю. Оліник, к.м.н., кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету

# Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих із синдромом холестазу

Продовження. Початок на стор. 3.

4. Імуномодулюючий ефект (зменшення експресії молекул HLA I класу на гепатоцитах і HLA 2 класу на холангіоцитах, зниження продукції прозапальних цитокінів).

5. Гіпохолестеринемічний ефект (зниження всмоктування холестерину в кишечнику, синтезу холестерину в печінці й екскреції холестерину в жовчі).

6. Літолтичний ефект (зниження літогенності жовчі внаслідок формування рідких кристалів з молекулами холестерину, попередження утворення і розчинення холестеринових каменів).

УДХК стимулює експресію транспортерів каналікулярного і базолатерального експорту жовчних кислот подібно до каналікулярної фосфоліпідної фліпази [4].

З метою оцінки ефективності лікування УДХК (препарат **Урсолив**) хронічного гепатиту (ХГ) різної етіології із синдромом холестазу залежно від ступеня активності процесу нами було обстежено 27 хворих (8 пацієнтів з ХГ вірусної етіології, 8 осіб з алкогольним стеатогепатитом, 8 хворих з ХГ змішаної етіології (вірусний і алкогольний), 3 пацієнти з криптогенним ХГ) та 10 практично здорових осіб (контрольна група). Вік хворих – від 20 до 70 років. Лікування Урсоливом проводили в дозі 10-15 мг/кг/добу. Курс лікування становив 1 місяць.

Використовували методи оцінки: клінічний (оцінка болю і/або тяжкості в правому підребер'ї, нудоти, свербіж, слабкості і втомлюваності), біохімічні тести (оцінка показників цитолізу – АЛТ і АСТ, холестазу – загального білірубину, ХС, ТГ, ЛФ,  $\gamma$ -ГТ; загального білка і його фракцій альбумінів і глобулінів), УЗД з оцінкою розмірів печінки та селезінки. Критерієм ефективності терапії УДХК слугувала динаміка вищезазначених тестів початково і через 1 місяць після терапії.

Окрім типового більшого синдрому (табл. 2), який відзначали 13 (48,1%) пацієнтів, для хворих із внутрішньопечінковим холестазом на тлі захворювань печінки характерні різноманітні диспепсичні розлади. На нудоту скаржилися 9 (33,3%) пацієнтів та на блювання – 3 (11,1%), свербіж шкіри турбував 5 (18,5%) хворих. На зниження апетиту вказували 15 (55,6%) обстежених, проте 2 (7,4%) пацієнти повідомили про підвищення апетиту. Відрижка спостерігалася у 4 (14,8%) хворих, на печію скаржилися 2 (7,4%) пацієнти, сухість у роті – 10 (37,0%). У хворих також виявлено порушення функції кишечника (20 пацієнтів, 74,0%), а саме: здуття живота турбувало 17 (62,9%) хворих, схильність до проносів – 19 (70,4%) пацієнтів. Астено-вегетативний синдром (дратівливість, пітливість, порушення сну) спостерігався у 25 (92,6%) хворих.

Показники	До лікування, %	Після лікування, %
Біль та/або важкість	48,1	0 (на 6,1±0,5 дня)
Нудота	33,3	0 (на 8,2±0,9 дня)
Свербіж шкіри	18,5	0 (на 19,1±2,1 дня)
Дратівливість, втомлюваність	92,6	92,6 (зменшилися)

Після лікування біль і/або важкість у правому підребер'ї, нудота зникли в термін від 6 до 9 днів, шкірний свербіж – у термін від 17-го до 21-го дня. Слабкість і втомлюваність зменшилися у всіх пацієнтів, проте зберігалися на момент виписки. Отже, терапія УДХК сприяла зникненню більшого синдрому, диспепсичних симптомів (нудоти і свербіж шкіри), зменшенню астено-невротичних проявів (дратівливості та втомлюваності).

Початково в осіб контрольної групи зафіксовано такі біохімічні показники: АЛТ – 40,3±3,4 Од/л, АСТ – 39,8±3,2 Од/л, загальний білірубін – 18,3±1,1 мкмоль/л, ХС – 5,0±0,4 ммоль/л, ТГ – 1,6±0,1 ммоль/л, ЛФ – 1,7±0,1 Од/л,  $\gamma$ -ГТ – 40,8±3,5 Од/л.

Динаміку клінічних симптомів після лікування у хворих на ХГ представлено в таблиці 3. Після терапії показники холестазу зменшилися: рівні загального білірубину і  $\gamma$ -ГТ знизилися до значень, що перевищують норму в 1,4 і 2,1 раза відповідно; спостерігалася нормалізація показників ХС, ТГ та ЛФ. Показники цитолізу також зменшилися, рівні АЛТ і АСТ знизилися до значень, що

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників крові хворих на ХГ із синдромом холестазу

Показники	До лікування	Після лікування
<b>Цитоліз</b>		
АЛТ, Од/л	72,9±6,4*	49,9±4,2**
АСТ, Од/л	85,3±6,7*	48,6±5,1**
<b>Холестаз</b>		
Загальний білірубін, мкмоль/л	60,1±7,2*	25,5±3,4**
ХС, ммоль/л	7,6±0,9*	5,2±0,4**
ТГ, ммоль/л	2,5±0,2*	1,7±0,1**
ЛФ, Од/л	434,5±41,0*	254±29,1**
$\gamma$ -ГТ, Од/л	205,6±19,1*	81,2±6,5**

\* змінні достовірні порівняно з показниками хворих контрольної групи (p<0,05); \*\* змінні достовірні порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

перевищують норму в 1,2 раза. Тенденцію до нормалізації АЛТ і АСТ виявлено у 55% пацієнтів при всіх етіологічних формах ХГ. У цьому полягає гепатопротекторна дія препарату. Отже, лікування УДХК хворих на ХГ з холестазом супроводжувалося в основному нормалізацією показників холестазу й цитолізу.

Крім того, вивчався ступінь активності ХГ в динаміці лікування (табл. 4).

Таблиця 4. Динаміка ступеня активності ХГ в обстежених пацієнтах

Ступені активності	До лікування, %	Після лікування, %
Легкий	62,9±7,4	88,9±3,7*
Помірний	22,2±3,7	11,1±3,7*
Високий	14,9±1,9	0*

\* змінні достовірні порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

Встановлено, що після терапії значно знизився ступінь активності всіх пацієнтів. Так, у відсотковому співвідношенні після лікування збільшилася кількість хворих з легким ступенем активності, зменшилася – з помірно вираженим та не було виявлено високого ступеня активності. Отже, підтверджено гепатопротекторну дію препарату.

Оцінка ЯЖ як інтегрального показника фізичного, соціального, емоційного та психологічного функціонування пацієнта стала невід'ємним елементом сучасних комплексних рандомізованих досліджень у різних галузях медицини. Отже, ЯЖ визнано важливою частиною комплексного аналізу нових методів діагностики, лікування, профілактики, якості лікування та надання медичної допомоги.

За допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36), який хворі заповнювали власноруч, здійснювалася оцінка ЯЖ. Опитувальник SF-36 складається з 36 питань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати отримують у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами та 2 категоріями (фізичний (ФКЗ) та психічний (ПКЗ) компоненти здоров'я). Показники кожної шкали варіюють від 1 до 100, де 100 представляє повне здоров'я.

Якість життя також оцінювали за допомогою адаптованої версії гастроентерологічного спеціалізованого опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), який складається з 15 пунктів та дозволяє зробити висновок про наявність і ступінь вираження таких синдромів: більшого, рефлюкс-синдрому, діарейного, диспепсичного та синдрому закрепів, а також містить шкалу сумарної оцінки. Кількість балів за кожним пунктом коливається від 1 до 7, вищі бали відповідають більш вираженим симптомам та нижчий ЯЖ.

Встановлено, що фізичне функціонування у хворих на ХГ є нижчим, ніж показники у групі практично здорових осіб (96±1,12 бала). Зниження показника ФФ відбувається за рахунок зниження фізичної сили та активності в обстежених пацієнтів. Захворювання негативно

позначається на повсякденній життєдіяльності (РФ): у групах обстежених пацієнтів вона становила 14,18±3,29 бала на противагу показникам у практично здорових осіб – 90±3,8 бала (p<0,05). Отже, ХГ ускладнює виконання повсякденних справ хворими. Загальний стан свого здоров'я та життєву активність пацієнти оцінили значно нижче, ніж практично здорові особи, а показник ІБ свідчив про наявність більшого синдрому у 48,1% пацієнтів.

Емоційна сфера відіграє важливу роль у житті людини і впливає на виконання нею повсякденних справ. Слід зазначити, що СФ, РЕ та ПЗ є вищими у практично здорових осіб порівняно з хворими на ХГ, який супроводжується больовим та астено-невротичним синдромом з обмеженням участі пацієнтів у суспільному житті та може зумовлюватися схильністю до депресії, тривоги, хвилювання.

Інтегральні показники ФКЗ та ПКЗ статистично достовірно (p<0,05) відрізнялися у групах обстежених та були низькими у групі хворих на ХГ (рис. 1).

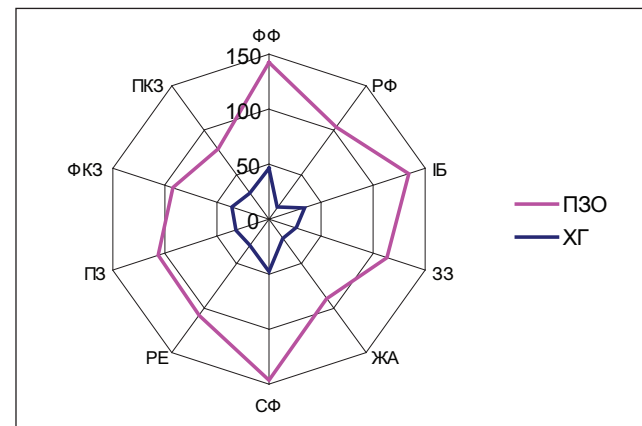


Рис. 1. Показники ЯЖ у хворих на ХГ згідно з опитувальником SF-36

Суб'єктивний стан пацієнтів основної групи та груп порівняння також оцінювали за допомогою адаптованої версії гастроентерологічного спеціалізованого опитувальника GSRS (рис. 2).

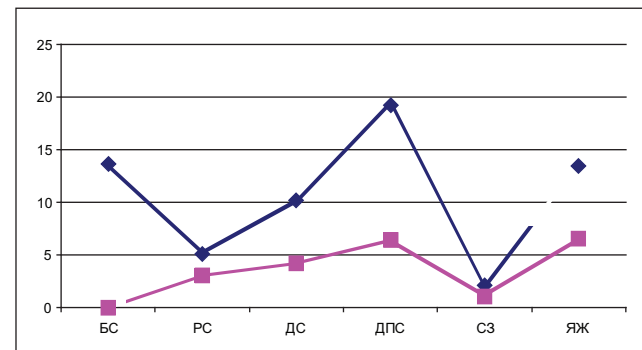


Рис. 2. Показники ЯЖ у хворих на ХГ у динаміці лікування згідно з опитувальником GSRS

Згідно з даними опитувальника GSRS у хворих на ХГ після лікування зник більший синдром. Також спостерігалася зменшення диспепсичного, діарейного синдромів. За іншими показниками (синдроми закрепів та гастроєзофагеального рефлюксу) достовірної різниці не виявлено.

Сумарна оцінка ЯЖ за опитувальником GSRS (рис. 2) у динаміці лікування свідчить про значне підвищення цього показника на тлі застосування УДХК (p<0,05).

## Висновки

1. Синдром холестазу є досить поширеним у клінічній практиці та потребує диференційованого підходу до лікування з урахуванням етіологічного чинника.

2. Одним із найефективніших лікарських засобів для усунення синдрому внутрішньопечінкового холестазу є УДХК.

3. На тлі базисної терапії **Урсоливом** спостерігається зникнення більшого синдрому, диспепсичних симптомів (нудоти та свербіж шкіри), зменшення астено-невротичних проявів (дратівливості та втомлюваності), що підтверджено лабораторними показниками холестазу й цитолізу (нормалізація загального білірубину,  $\gamma$ -ГТ, ХС, ТГ, ЛФ, АЛТ, АСТ).

4. Під впливом **Урсоливу** покращилася ЯЖ пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом на тлі захворювань печінки згідно з опитувальниками GSRS та SF-36.

## Література

1. Бабак О.Я. Синдром холестаза: що потрібно знати кожному лікарю // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 3. – С. 4-22.
2. Барановский А.Ю. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Семенов, Е.Г. Соловьев // Леч. врач. – 2012. – № 7. – С. 43-49.
3. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // В.К. Кан // РМЖ. – 1998. – Т. 6, № 7. – С. 460-472.
4. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Е.Н. Широкова // Consilium Medicum. – 2007. – № 7. – С. 18-23.



# Ассоциированное течение хронического панкреатита и кислотозависимых заболеваний

## Роль кислотосупрессивной терапии

**В настоящее время в структуре гастроэнтерологической патологии особое место занимают заболевания поджелудочной железы (ПЖ). Согласно опубликованным в 2014 г. результатам метаанализа, сегодня в Европе насчитывается до 3 млн пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) [1]. За последние десятилетия наблюдается стремительный рост количества больных данной нозологией и на территории Украины. Значительные успехи, достигнутые диагностикой и фармакотерапией на современном этапе, не решили проблему ХП, который остается одним из наиболее сложных разделов не только панкреатологии, но и клинической гастроэнтерологии. Обращает на себя внимание то, что в последние годы все чаще стали встречаться случаи ХП с первично-хроническим, непрерывно рецидивирующим течением, заболевание диагностируется в более молодом возрасте. Кроме того, сочетание различных патологий органов пищеварения, для которых характерно наличие общих звеньев патогенеза, определяет главную особенность пациентов XXI века – полиморбидность.**



Г.Д. Фадеенко

Не вызывает сомнения существование тесных физиологических связей между ПЖ и другими органами пищеварения. Выработка ферментов ПЖ в значительной степени зависит от уровня кислотной продукции желудка. Тесная взаимосвязь между панкреатической секрецией и соляной кислотой реализуется посредством активации секретин-панкреозиминовой системы регуляции внешнесекреторной деятельности ПЖ в результате поступления кислого содержимого желудка в проксимальные отделы двенадцатиперстной кишки. Избыточное кислотообразование приводит к ацидификации двенадцатиперстной кишки, что поддерживает ацидозную систему ПЖ в состоянии постоянной активности, а при наличии патологических изменений в ее ткани и/или протоковой системе обуславливает обострение ХП. Учитывая вышесказанное, ХП, по мнению некоторых авторов [3], можно отнести к кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ). Среди наиболее распространенных в популяции патологий, в развитии и поддержании которых кислотно-пептический фактор играет существенную роль, — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); язвенная болезнь; гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Особенности клинического течения ХП в большинстве случаев определяются его сочетанием с другими, в том числе кислотозависимыми, заболеваниями в условиях полиморбидности современного пациента. Подобные сочетания, как правило, влияют на торпидность клинического течения ХП, а также количество развившихся осложнений.

### ХП и ГЭРБ

С высокой частотой выявляется ассоциированное течение ХП и ГЭРБ, что подтверждено результатами исследований последних лет [2, 3]. Характерной особенностью такой ассоциации является то, что на фоне обострения ХП клинические проявления ГЭРБ уходят на второй план, что отражается не только на качестве лечения данной категории больных, но и затрагивает социально-экономические проблемы сочетанных заболеваний. В современном мире отмечается стремительное увеличение количества больных ГЭРБ, в том числе с осложненными формами (в частности,

с пищеводом Барретта). К сожалению, увеличивается и частота таких осложнений, как аденокарцинома пищевода [4, 6, 7]. Согласно проведенной оценке качества жизни пациентов с ГЭРБ, такой часто встречающийся симптом, как изжога, снижает качество жизни в 60% случаев [5], при этом степень снижения сопоставима с таковой у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и язвенной болезнью [8].

Анализируя клинические проявления ХП и оценивая их влияние на качество жизни пациентов, многие авторы отмечают, что наиболее тягостными являются абдоминальный болевой синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Данные эффекты доминируют в клинической картине ХП не только в клиническом отношении, но и по частоте развития. Известно, что развитие болевого синдрома у больных в период обострения ХП отмечается в 80-90% случаев, внешнесекреторная недостаточность ПЖ выявляется практически в 15% случаев, а инкреторная недостаточность формируется практически у 10% пациентов [1].

Развитие болевого синдрома характерно для дебюта ХП, а угасание секреторной функции ПЖ происходит постепенно, по мере фиброзирование органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, и выходит на первый план, когда в патологический процесс вовлекается более 90% паренхимы, приводя к развитию мальдигестии и мальабсорбции. На этом этапе развития ХП боль, как правило, стихает и болевой синдром уже не является таким упорным, как в начале заболевания, однако его появление может быть обусловлено нарушениями моторики кишечника, развитием синдрома избыточного бактериального роста. Для пациентов с ассоциированным течением ХП и ГЭРБ усиление метеоризма неизбежно приводит к усугублению клинических проявлений ГЭРБ, индуцируя появление выраженной изжоги, усиление дискомфорта, а зачастую и болевого синдрома в эпигастральной области. Достаточно часто у пожилых пациентов с ХП и ГЭРБ в анамнезе именно усугубление симптомов последней может рассматриваться как эквивалент болевого синдрома, а изменения в морфологии ПЖ и слизистой пищевода могут иметь выраженный характер. Следует отметить, что у пациентов с сочетанной патологией достаточно часто определяются нарушения эвакуаторной

функции желудка, которые проявляются чувством быстрого насыщения, вздутием живота, наличием тошноты, рвоты.

### ХП и язвенная болезнь

ХП часто ассоциируется с язвенной болезнью, а болевой синдром, коорый формируется в период обострения заболевания, способен маскировать клинические проявления язвенной болезни, что при условии недостаточного обследования пациента может приводить к гиподиагностике сопутствующих заболеваний. В условиях сочетания ХП и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки существенно тягостнее течение патологического процесса, для таких больных характерно развитие резистентного болевого синдрома. При этом повышается риск развития осложнений (гастродуоденального кровотечения и т. д.). Сочетанная патология часто встречается и у пациентов с острым панкреатитом. Так, по данным недавних исследований, у 65% пациентов с острым панкреатитом развиваются острые желудочнокислотные поражения слизистой оболочки [9]. В исследовании Chen T.A. et al. было выявлено, что у больных острым панкреатитом в 52,6% случаев развивается язвенная болезнь, и только в 31,7% случаев она связана с инфицированием *H. pylori*.

Патогенез язвенной болезни, вызванной острым панкреатитом, в настоящее время до конца не изучен. Тем не менее ишемия слизистой оболочки желудка, развивающаяся у больных острым панкреатитом, может быть одним из основных звеньев ее патогенеза [9]. К осложнениям острого панкреатита относится гиповолемия, обусловленная уменьшением эффективного объема циркулирующей крови или гипоперфузии [10-12] — факторами риска развития стрессовых язв [13]. В то же время повышение кислотности возможно в результате снижения секреции бикарбонатов ПЖ, в результате чего у пациентов с панкреатитом возрастает риск формирования язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке [14]. Кроме того, усиливающаяся ишемия слизистой кишечника способствует повышению ее проницаемости для бактерий, бактериальных продуктов и/или эндотоксинов, тем самым приводя к вторичному инфицированию ПЖ, а также стимулирует высвобождение цитокинов, повышает уровень оксида азота, что усугубляет разрушение ткани органа и может привести к панкреонекрозу [15-17]. В исследовании Chen T.A. et al. обнаружена связь между язвенной

болезнью двенадцатиперстной кишки и острым панкреатитом, также показано, что применение ингибиторов протонной помпы может существенно повлиять на исход лечения и прогноз больных острым панкреатитом [9].

Отдельное место в структуре КЗЗ занимают НПВС-ассоциированные гастропатии, развитие которых у больных ХП может быть обусловлено приемом анальгетиков, включенных в схемы терапии панкреатита. Все это требует от врача предельной внимательности и четкого соблюдения плана обследования пациента.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать, что такие симптомы, как боль и жжение в эпигастральной области, чувство тяжести, переполнения и/или вздутия, возникающие в эпигастральной области непосредственно во время или после приема пищи, возможны как у больных ХП, так и у пациентов с язвенной болезнью. Встречаются также безболевы формы язвенной болезни и ГЭРБ, что связано с индивидуальными особенностями пациентов. В доступной медицинской литературе описана клиническая симптоматика ГЭРБ и язвенной болезни. Однако в настоящее время незрелая ГЭРБ зачастую остается недиагностированной. По-видимому, это обусловлено тем, что зачастую не акцентируется внимание на возможности сочетанного течения ХП и ГЭРБ, что приводит к несвоевременному выявлению и лечению этого заболевания, тем самым ухудшая качество жизни пациентов.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо также учитывать следующее: 1) у больных ГЭРБ, которая сочетается с ХП, по данным суточной компьютерной рН-метрии, чаще отмечается нормацидность желудочной секреции с дуоденогастральным рефлюксом [2], возможно, за счет разбавления кислоты желудочного сока содержимым двенадцатиперстной кишки, ретроградно поступающим через привратник в желудок; 2) у пациентов с ГЭРБ, которая сочетается с язвенной болезнью, чаще встречается гиперацидность желудочного сока, поэтому проведение эндоскопического исследования



пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки является первоочередным и обязательным методом обследования таких больных. Не менее важным является проведение у пациентов с ХП и КЗЗ суточной рН-метрии с выяснением уровня кислотности для коррекции терапии.

#### Принципы терапии ХП, ассоциированного с КЗЗ

Современные тенденции в лечении ХП с позиций доказательной медицины, в т. ч. в отношении купирования болевого синдрома при данной нозологии, представлены в клинических рекомендациях Испанского панкреатологического клуба (2013) [21]. В частности, в них подчеркивается, что перед тем, как приступить к купированию болевого синдрома, связанного с ХП, необходимо исключить другие возможные сопутствующие причины, в том числе псевдокисты, новообразования в желудке или ПЖ, пептические язвы или холелитиаз. Кроме того, желательнее устранить такие факторы риска ХП, как употребление алкоголя, табакокурение и обструкция протока. Пациентам с аутоиммунным панкреатитом необходимо назначить патогенетическую терапию.

Вместе с тем терапия ХП с абдоминальным болевым синдромом и формированием экзокринной недостаточности ПЖ является сложной задачей как в силу объективных причин, связанных с многофакторностью патогенетических механизмов их формирования, так и в результате широкого спектра возможностей для выбора оптимальной схемы лечения или наиболее эффективного препарата. При этом выбор терапевтической стратегии осуществляется исходя из целей лечения ХП, которыми в первую очередь являются обеспечение функционального покоя ПЖ, купирование болевого синдрома, а также восстановление внешнесекреторной недостаточности органа. Для купирования абдоминальной боли у больных ХП используются различные методы фармакологического воздействия, которые включают в себя применение спазмолитиков, анальгетиков и др. Кроме того, для этих целей часто используются ингибиторы панкреатической секреции, например, аналоги соматостатина, энкефалинов. Вместе с тем антисекреторные средства являются важной составляющей комплексной терапии пациентов с ХП для обеспечения физиологического покоя органа. Учитывая роль соляной кислоты в патогенезе КЗЗ ХП, вполне логичным представляется использование препаратов, действие которых направлено на ее нейтрализацию или подавление секреции париетальными клетками.

У больных ХП в стадии ремиссии, ассоциированном с ГЭРБ или язвенной болезнью, терапия сопутствующей патологии в стадии ее обострения проводится согласно существующим международным и национальным рекомендациям. В случае диагностики *Helicobacter pylori* у пациентов с ХП возможно осуществление эрадикационной терапии первой линии с применением ИПП, кларитромицина и амоксициллина в рекомендованных дозировках, а также проведением антисекреторной терапии в течение 2 нед. В стадии обострения ХП, сочетанного с ГЭРБ или язвенной болезнью при отсутствии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, антисекреторная терапия проводится по

тем же принципам, что и при лечении вне обострения. Однако существуют особенности: в стадии обострения заболевания рекомендовано использование ИПП в стандартных дозировках однократно, так как назначение этих препаратов 2 раза в сутки может привести к более выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что существенно ухудшает качество жизни больных [2].

#### Выбор кислотосупрессивной терапии

В современный арсенал препаратов, обеспечивающих интенсивное и продолжительное снижение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, входят несколько групп лекарственных средств. Препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты, отличаются по механизму действия, продолжительности эффекта и, что наиболее важно, безопасности и переносимости. В терапии кислотозависимой патологии значим еще один аспект. Длительное применение антисекреторных препаратов может приводить к развитию ряда сопутствующих состояний, обусловленных отсутствием выработки соляной кислоты, следовательно, снижение кислотопродукции должно быть управляемым и дозозависимым. В арсенале антисекреторных средств присутствуют препараты, различаемые по механизму действия, эффективности применения, побочным эффектам и фармакоэкономическим показателям. В снижении секреции соляной кислоты задействованы холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП), а также ингибирующие секрецию соляной кислоты гастроинтестинальные гормоны (соматостатин, секретин, глюкагон).

Механизм действия ИПП во многом определяет их топ-позицию среди препаратов, применяемых для снижения продукции соляной кислоты: при терапии КЗЗ, профилактике стрессовых желудочно-кишечных язв, минимизации НПВП-гастропатии, эрадикации *Helicobacter pylori*, ГЭРБ. ИПП непосредственно подавляют синтез соляной кислоты посредством блокирования  $H^+$ - $K^+$ -АТФазы. Фермент  $H^+$ - $K^+$ -АТФаза, располагаясь в цитоплазматических тубуловезикулах, участвует во всех видах стимуляции кислотопродукции. Под ее действием происходит гидролиз АТФ, что приводит к обмену находящегося внутри париетальной клетки иона  $H^+$  на внеклеточный  $K^+$ . В 1979 г. на фармацевтическом рынке появился первый из представителей ИПП — омепразол, создатели которого были удостоены Нобелевской премии. До настоящего времени этот препарат применяется с целью подавления секреции соляной кислоты. В последующем семейство ИПП пополнилось другими соединениями (пантопразол, лансопразол, эзомепразол и рабепразол). Все используемые в клинике ИПП представляют собой 2-пиримидилметилсульфонилбензимидазолы, которые различаются природой и локализацией заместителей, расположенных в пиридиновом и бензольном кольцах.

Согласно результатам клинических испытаний, все ИПП обладают достоверным преимуществом при сравнении с блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Особого внимания заслуживает пантопразол, низкий профиль лекарственных взаимодействий и высокая рН-селективность которого выгодно отличают его от других ИПП и

делают наиболее безопасным при длительном приеме. Эффективность и рациональность терапии с применением пантопразола (препарат Контролок) у пациентов с ГЭРБ, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка (особенно у пациентов старше 50 лет) доказаны во многих клинических исследованиях. Отличительной особенностью препарата является предсказуемость его фармакокинетики при значениях рН, близких к нейтральным, что является необходимым для проведения эрадикационной терапии. Пантопразол гарантированно снижает уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке, поддерживая ее на оптимальном уровне, необходимом для заживления большинства язвенных дефектов в двенадцатиперстной кишке — рН >3 в течение 18 ч в сутки, а для эффективной терапии ГЭРБ — при рН >4 в течение 18 ч. Пантопразол хорошо абсорбируется, его абсолютная биодоступность составляет около 77%, связывается с белками плазмы на 98%, а его максимальная концентрация в плазме отмечается через 2 ч. Среднее время полужизни пантопразола после его однократного внутривенного введения в дозе 40 мг составляет в среднем 60 мин [18], однако несмотря на это подавление секреции соляной кислоты сохраняется примерно в течение 3 сут [19]. Пантопразол отличается быстрым всасыванием, а его максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2,5 ч после однократного или повторного приема per os. Особенности метаболизма пантопразола в печени отличают его от других представителей ИПП. В результате таких особенностей пантопразол очень мало взаимодействует с лекарственными препаратами, претерпевающими метаболизм в печени, не конкурирует с ними, вследствие чего его можно сочетать с другими лекарственными средствами. Согласно проведенным исследованиям, не требуется проведение коррекции дозы пантопразола у больных пожилого возраста, а также с почечной и умеренно выраженной печеночной недостаточностью [20].

Включением пантопразола в схемы терапии пациентов с обострением хронического/острого панкреатита сочетанного с КЗЗ не исчерпываются возможности применения препарата в панкреатологии. Использование ИПП может быть рекомендовано для профилактики образования язв двенадцатиперстной кишки при панкреонекрозах [22]. Одной из ведущих задач терапии ХП является сохранение и поддержание нутритивного статуса больных. Денатурация поступающих в двенадцатиперстную кишку панкреатических ферментов вследствие ее закисления способствует прогрессированию проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Общеизвестно, что оптимум действия как собственных, так и принятых в виде заместительной терапии панкреатических ферментов находится в интервале рН 5-7. Поэтому создание стойкой щелочной среды в двенадцатиперстной кишке при ХП, достигаемое назначением ИПП, вносит вклад в повышение эффективности заместительной ферментной терапии [21]. Также следует помнить, что закисление сопровождается и преципитацией желчных кислот, что негативно влияет на переваривание жиров и моторику кишечника.

**Таким образом, учитывая наличие тесной взаимосвязи между панкреатической секрецией и соляной кислотой, а также достоверную роль гиперсекреции соляной кислоты в патогенезе ХП, данную нозологию можно рассматривать с позиции кислотозависимой патологии. Частая ассоциация ХП с другими КЗЗ диктует необходимость проведения дифференцированной терапии с учетом всех звеньев патогенеза. Среди всех существующих на сегодняшний день ИПП именно пантопразол (Контролок) способен обеспечить оптимальный профиль рН, а также обладает высоким уровнем безопасности и минимальными лекарственными взаимодействиями, что делает его препаратом выбора у данной категории больных.**

#### Литература

- Hall T.C., Garcea G., Webb M.A. et al. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review // *J Eval Clin Pract.* — 2014 Mar 24. doi: 10.1111/jep.12117.
- Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом и язвенной болезнью / Ю.В. Васильев, А.А. Машарова, О.Б. Янова // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения. — Красноярск. — 2005. — С. 18-19.
- Гриневич В.Б. Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии / В.Б. Гриневич, И.В. Богданов, О.А. Саблин // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 2. — С. 16-23.
- Морозов С.В., Ставраки Е.С., Исаков В.А. Распространенность изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 12. — С. 17-23.
- Онучина Е.В., Цуканов В.В. Проспективное пятилетнее наблюдение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. — 2010. Т. 16. — № 1-2. — С. 34-38.
- Бушнев И.Г., Шатикин А.И. Об особенностях лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. 2010. — Т.16. — №9-10. — С.14-15.
- Буриков М.А., Шульгин О.В. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов // Успехи геронтологии. — 2013. — Т. 26. № 1. — С. 172-175.
- Калинин А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция / А.В. Калинин // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — №3. — С. 13-17.
- Chen T.A., Lo G.H., Lin C.K. et al. Acute pancreatitis-associated acute gastrointestinal mucosal lesions: incidence, characteristics, and clinical significance // *J Clin Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41. — P. 630-634.
- Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M. Acute pancreatitis // *Lancet.* — 2008. — Vol. — 371. — P. 143-152.
- Frulloni L., Falconi M., Gabrielli A. et al. Talian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Digestive and liver disease.* — 2013. — Vol. 42/ — P. 381-406.
- Muddana V., Whitcomb D.C., Khalid A. et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis // *Am J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P.164-170.
- Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression // *Crit Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. S351-S355.
- Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis // *Am J Gastroenterol.* — Vol. 101. — P. 2379-2400.
- Ammori B.J., Becker K.L., Kite P. et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 27. — P. 239-243.
- Rahman S.H., Ammori B.J., Holmfeld J. et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis // *J Gastrointest Surg.* — 2003. — Vol.7. — P.26-35; discussion 35-36.
- Ammori B.J., Barclay G.R., Larvin M. et al. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 26. — P. 213-217.
- Bliesath H., Huber R., Hartmann H. et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration // *Int J Clin Pharmacol Ther.* — 1996. — 34 (suppl 1): S18-24.
- Hartmann M., Ehrlich A., Fuder H. et al. Equipotent inhibition of gastric acid secretion by equal doses of oral or intravenous pantoprazole // *Aliment Pharmacol Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1027-32.
- Huber R., Hartmann M., Bliesath H. et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man // *Int J Clin Pharmacol Ther.* — 1996. — Vol. 34 (suppl 1). — P. S7-16.
- De'Madaria E., Abad'Gonzalez A., Aparicio J.R. et al. Spanish Pancreatic Club recommendation on diagnostic and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: 18-28.
- Peter A. Banks, Martin L. Freeman. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379-2400.







Г.А. Соловьева, к.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Хронический гастрит, рак желудка. Как прервать эту последовательность?

**Рак желудка (РЖ) – глобальная проблема. В 2002 г. количество новых случаев и смертей от РЖ, согласно базе данных Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) Globocan, оценивалось в 933 тыс. и 699 тыс. соответственно. По данным обзора Gastrointestinal cancer in Europe, ежегодно в Европе диагностируется около 200 тыс. новых случаев РЖ, которые ответственны почти за 150 тыс. случаев смерти в год. К сожалению, Украина относится к регионам с высоким уровнем заболеваемости РЖ. В 2007 г. РЖ был диагностирован у 12 380 украинцев, причем у 61,8% из них – на поздних стадиях болезни. При этом додоговая смертность составила 61,4%, а 5-летняя выживаемость – всего 13,3%. Количество больных с впервые выявленным РЖ ежегодно занимает 4-е место после рака легких, молочной железы, колоректального рака. По данным ВОЗ, смертность от РЖ занимает 2-е место (после рака легкого) и составляет примерно 10% в структуре смертности от всей онкологической патологии.**

В 1965 г. Р. Laugen предложил классификацию, в основание которой положен гистогенез и биологическая активность опухолей. В соответствии с ней выделяют две основные формы РЖ – интестинальный и диффузный типы. Подавляющее большинство случаев РЖ – это интестинальный рак, который возникает на фоне хронического атрофического гастрита с кишечной метаплазией и дисплазией.

Сегодня не вызывает сомнения ассоциация между *Helicobacter pylori* (Hр) и РЖ. Еще в 1994 г. IARC признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка из-за ее эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*). По мнению Л.И. Аруина (2004), в результате длительного хронического воспаления, характерного исключительно для Hр-ассоциированного гастрита, нарушается система клеточного обновления в желудке (прогрессируют изменения процессов апоптоза и пролиферации с преобладанием последней). Как следствие этого, в слизистой оболочке желудка (СОЖ) появляются мишени для действия мутагенных и канцерогенных (внешнесредовых) факторов; эпителий желудка через атрофию замещается метапластичным, диспластичным и, наконец, неопластичным. Гипотетический каскад последовательности событий, приводящий в конечном итоге к развитию аденокарциномы желудка, предложенный Р. Согтеа около 15 лет назад, в настоящее время является общепризнанным. Согласно ему в течение 30 лет у 50% инфицированных Hр разовьется атрофия СОЖ, у 40% – кишечная метаплазия, у 8% – дисплазия и у 1-2% – аденокарцинома желудка.

Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что у больных, инфицированных Hр, риск развития РЖ повышен в 3-6 раз. Вероятность возникновения

РЖ повышается параллельно тяжести атрофического гастрита. В Маастрихтском консенсусе IV указано, что между РЖ и распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией имеется положительная ассоциация. Риск развития РЖ увеличивается у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела в 18 раз. Особенно высока вероятность РЖ при наличии атрофии как в антральном, так и в фундальном отделах желудка (панатрофия, мультифокальный атрофический гастрит), в этом случае он может увеличиваться в 90 раз. Наличие кишечной метаплазии увеличивает риск развития РЖ в 10 раз. Тяжелый и распространенный атрофический гастрит, несомненно, является предиктором возникновения РЖ. В настоящее время обнаружено, что наиболее распространенные и тяжелые случаи атрофического гастрита, выявленные по оценке пепсиногенового профиля, в сочетании с отсутствием антител к Hр (возможно, из-за спонтанного исчезновения антител Hр), были связаны с гораздо большей прогрессией дисплазии и рака. Значения отношений рисков для тяжелого атрофического Hр-негативного гастрита к менее выраженному Hр-позитивному гастриту: 8,2 (3,2-21,5) против 6,0 в исследовании Н. Watabe и др., 131,98 (11,95-1457,36) против 2,77 в исследовании К. Яанаока и соавт. и 61,85 (5,6-682,64) против 14,85 в работе Н. Ohata и соавт. Вместе с тем Y. Yamaji и др. также обнаружили повышенный уровень заболеваемости РЖ для Hр-позитивных случаев с незначительно выраженной атрофией, который составил 0,37% случаев в год, и более высокий – до 0,53% случаев в год при тяжелом Hр-негативном атрофическом гастрите.

Таким образом, основным методом снижения распространенности РЖ является диагностика и своевременная терапия предопухолевой патологии. В соответствии

с рекомендациями ВОЗ следует различать два понятия: предраковые состояния и предраковые изменения СОЖ.

Предраковые состояния – это заболевания, которые могут привести к развитию рака (атрофический гастрит с метаплазией, язвы и полипы желудка, болезнь Менетрие).

Предраковые изменения – это гистологически доказанные диспластические изменения СОЖ, свидетельствующие о прогрессировании процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака в настоящий момент.

В 2012 г. в журнале *Endoscopy* были опубликованы Европейские рекомендации по ведению предраковых состояний и изменений в желудке (*Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach – MAPS*), разработанные Европейским обществом по изучению Hр (ESHG), Европейским эндоскопическим обществом (ESGE) и Европейским патологическим обществом. В 2013 г. широко обсуждался проект рекомендаций Российского эндоскопического общества «Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка». Основные положения Рекомендаций следующие:

- пациенты с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией должны рассматриваться как группа высокого риска развития РЖ;
- при ведении больных с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией возникновение дисплазии высокой степени и инвазивный РЖ должны быть определены как исходы, которые необходимо предотвратить.



Г.А. Соловьева

## Как диагностировать предраковую патологию желудка?

Наиболее эффективным в диагностике предопухолевой патологии является высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка. Современная гастроскопия, проводимая с целью диагностики предраковых изменений и ранних форм рака, предполагает использование всех современных технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров: хромоэндоскопии, узкоспектральной и увеличительной эндоскопии, аутофлуоресцентной эндоскопии. Новые эндоскопические технологии позволяют проводить дифференциальную диагностику мельчайших патологических участков. На рисунке 1 продемонстрированы возможности современных эндоскопических технологий.

Эти технологии позволяют нам проследить весь процесс канцерогенеза. Поэтому в рекомендациях сказано следующее:

- обычное эндоскопическое исследование в белом свете не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предраковые состояния/изменения СОЖ;
- увеличительная хромоэндоскопия и узкоспектральная эндоскопия (как с увеличением, так и без него) улучшают диагностику подобных изменений СОЖ.

Однако до сих пор современные эндоскопические методики не заменяют гистологического исследования. Диагностическая эндоскопия обязательно должна включать забор биопсии. На рисунках 2-5 показаны предраковые состояния и изменения СОЖ, найденные при эндоскопическом исследовании и подтвержденные данными гистологии.

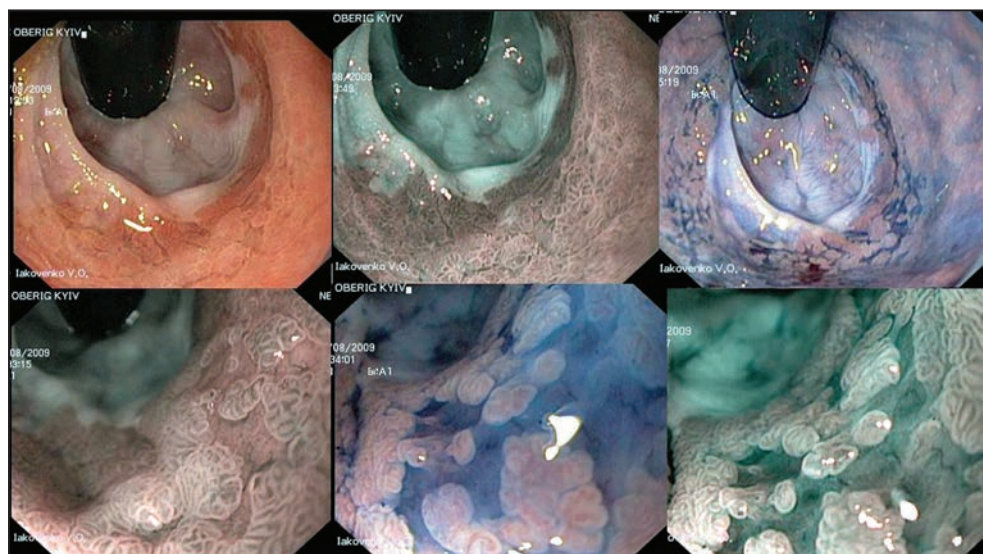


Рис. 1. Эндоскопическое исследование в инверсии

Слева направо: исследование в белом свете, исследование в узкополосном спектре, хромоэндоскопия с индигокармином, комбинация высокого увеличения (X115) и узкополосного исследования, комбинация высокого увеличения и хромоэндоскопии с индигокармином, комбинация высокого увеличения с узкополосным исследованием и хромоэндоскопией с индигокармином

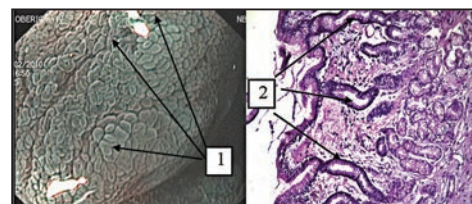


Рис. 2. Хронический атрофический гастрит

1 – удлиненные ямки, эндософотография, высокое увеличение (X115), узкополосное исследование, хромоэндоскопия с 1,5% раствором уксусной кислоты; 2 – малое количество желез, значительные фиброзные слои в слизистой оболочке, микрофотография, окраска гематоксилином-эозином, увеличение X100.

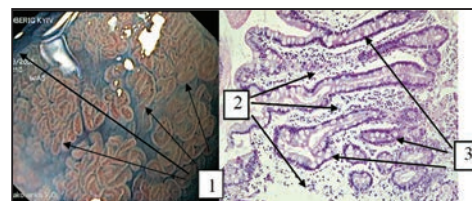


Рис. 3. Хронический атрофический гастрит с тонкокишечной (полной) метаплазией желез

1 – ворсинчатый рисунок СОЖ, эндософотография, высокое увеличение (X115), хромоэндоскопия с 0,2% водным раствором индигокармина; 2 – участки атрофии, микрофотография, окраска гематоксилином-эозином, увеличение X200; 3 – полная метаплазия желез.

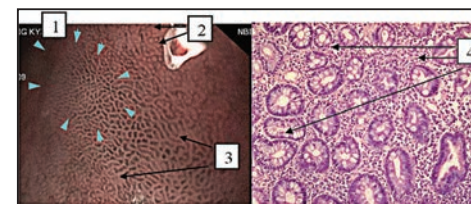


Рис. 4. Хронический атрофический гастрит с толстокишечной (неполной) метаплазией желез

1 – сетчатый рисунок (границы выделены голубыми стрелками), эндософотография, высокое увеличение (X115), узкополосное исследование; 2 – точечные ямки; 3 – удлиненные ямки; 4 – толстокишечная метаплазия, микрофотография, окраска гематоксилином-эозином, увеличение X200.

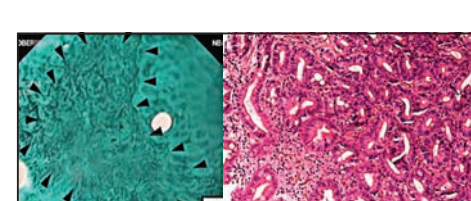


Рис. 5. Дисплазия СОЖ

1 – участок типа 0-IIc с нечетким рисунком (границы обозначены черными стрелками), эндософотография, высокое увеличение (X115), узкополосный спектр, хромоэндоскопия с 1% водным раствором метиленового синего; 2 – дисплазия низкой степени, микрофотография, окраска гематоксилином-эозином, увеличение X200.

Продолжение на стр. 26.



Г.А. Соловьева, к.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Хронический гастрит, рак желудка. Как прервать эту последовательность?

Продолжение. Начало на стр. 25.

Выполнение диагностического алгоритма, заполнение протокола эндоскопического исследования, включающего как минимум 20 снимков (в Японии 30) и выполнение качественного гистологического исследования чрезвычайно важно для пациентов с хроническим гастритом. В Маастрихтском консенсусе IV одно из положений говорит о том, что у пациентов с предраковыми изменениями должна проводиться стратификация риска, основанная на тяжести и распространенности процесса. Для оценки степени риска развития РЖ необходимо использовать системы гистопатологического стадирования (OLGA или OLYM).

Если при биопсии найдена III-IV стадии хронического гастрита, то такого больного следует включить в группу риска РЖ. Принципиально важным для практического использования предлагаемой оценки стадии хронического гастрита является прогнозирование риска развития РЖ, возможное на основании оценки лишь атрофических изменений слизистой оболочки, то есть еще до появления признаков эпителиальной дисплазии/неоплазии. Согласно рекомендациям MAPS пациентам с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией следует проходить контрольный осмотр каждые 3 года после установления диагноза. Больным с дисплазией низкой степени, при отсутствии видимого при эндоскопии патологического участка, показано наблюдение в течение года после установления диагноза. В случае обнаружения видимого при эндоскопии патологического участка показана эндоскопическая резекция для получения более точного гистологического диагноза. В случае наличия дисплазии высокой степени при отсутствии эндоскопически видимого патологического участка

в срочном порядке показано повторное эндоскопическое исследование с выполнением множественной биопсии и дальнейшее наблюдение с интервалом 6-12 мес. Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком дисплазии высокой степени или рака показано стадирование процесса и дальнейшее адекватное ведение. Суммарный алгоритм ведения больных с предраковой патологией желудка согласно MAPS отображен на рисунке 6.

### Как предотвратить развитие РЖ?

В Маастрихтском консенсусе IV сказано, что эрадикация *Нр* уменьшает риск развития РЖ. На сегодняшний день накоплены достаточные данные рандомизированных контролируемых исследований, которые доказывают положительное влияние эрадикации *Нр* на предраковые изменения слизистой оболочки, а также ее роль в первичной и вторичной профилактике РЖ. В рекомендациях MAPS зафиксированы следующие положения:

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

Таким образом, при распространенных предраковых состояниях эрадикационная терапия приводит как минимум к стабилизации процесса. Проведение

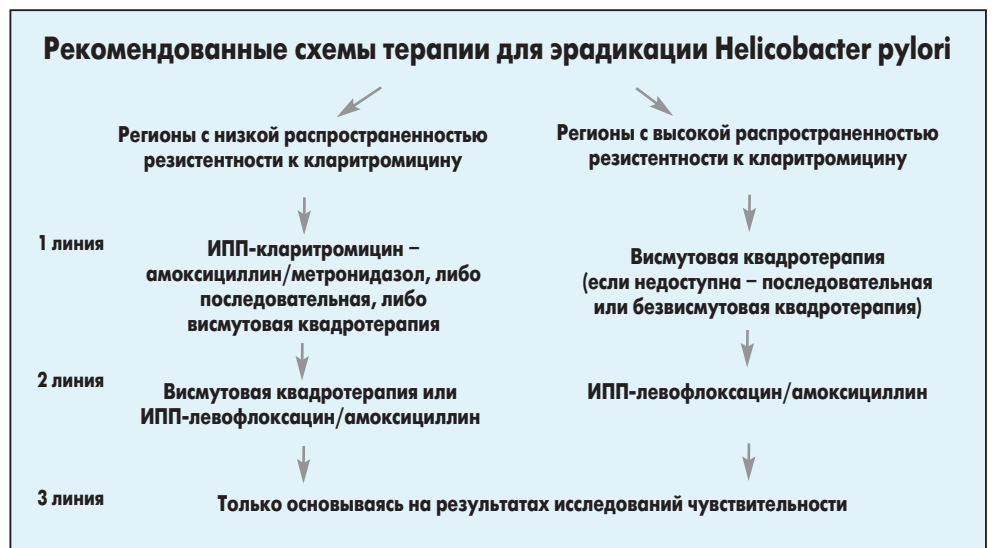


Рис. 7. Схемы эрадикационной терапии

эрадикационного лечения до развития предраковых состояний позволяет более эффективно снизить риск РЖ. Чем более выражены предраковые изменения слизистой оболочки, тем менее вероятно, что развитие РЖ удастся предотвратить. Однако «точка невозврата» пока не определена.

### Как проводить эрадикационную терапию для профилактики РЖ?

В последние годы во многих странах Европы выросла резистентность *Нр* к кларитромицину. Рекомендуемый Маастрихтским консенсусом IV алгоритм применения схем эрадикационной терапии изображен на рисунке 7.

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

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

Последнее положение очень важно, так как свидетельствует об отсутствии больших побочных эффектов при применении квадротерапии с препаратом висмута. Кроме того, применение квадротерапии оказывает не только эрадикационный эффект, но и положительно влияет на течение постэрадикационного периода хронического гастрита и, что очень важно, является эффективной схемой канцеропревенции благодаря входящему в ее состав препарату Де-Нол.

Проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцеропревенции. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация СОЖ ассоциирована с возможностью повреждения клеток, в том числе и за счет повышения активности ферментов перекисного

окисления липидов – циклооксигеназы-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) – белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации. Таким образом, для пациентов с экс-хеликобактерным гастритом необходимо в программу курации включать курсы цитопротекторной терапии, позволяющей защитить клетки СОЖ от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита. В многочисленных исследованиях показано, что висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) образует защитный слой на пораженных участках слизистой оболочки, предохраняя ее от воздействия агрессивных факторов, стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната, ингибирует активность пепсина, предохраняет эпителиальные факторы роста от распада, способствуя регенерации клеток эпителия, улучшает микроциркуляцию, стимулирует секрецию гастропротективных простагландинов. В конце настоящего века появились новые молекулярные мишени для препарата Де-Нол. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, с которой ассоциирована активность гастрита, – небезопасный процесс. Свободные радикалы, которые возникают при кислородном взрыве при фагоцитозе нейтрофильными лейкоцитами, вызывают серьезные повреждения генетического аппарата клетки. А если это стволовая клетка, то накопление мутаций может привести к канцерогенезу. Нитевые разрывы ДНК – это самое крайнее проявление таких повреждающих воздействий свободными радикалами и синглетным кислородом. Де-Нол блокирует свободные радикалы и таким образом защищает шеечные стволовые клетки от канцерогенеза. Кроме того, ионы висмута могут конкурентно связываться с серпантинными рецепторами, вытесняя ионы Са. Затем сигнал через G-белки передается в систему MAP-киназ и, клетка входит в гиперпролиферативный стимул. Сегодня понятен механизм пролиферации, возникающий в результате действия препарата Де-Нол.

Таким образом, Де-Нол является не только эффективным препаратом в схемах эрадикационной терапии, но и важным компонентом канцеропревенции. Поэтому в Российских рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *Нр* сказано, что при хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после окончания эрадикационной терапии возможно лечение препаратом висмута до 4-8 нед для обеспечения защиты СОЖ.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 6. Алгоритм ведения пациентов с предраковой патологией желудка



Інноваційне пропозиція

# Способ прогнозування течення захворювання у больных раком желудка

Вклад високотехнологічних наукових розробок в медичну отрасль, особливо в онкологію, трудно переоцінити, поскільки боротьба з этой патологією була и остається важливою медико-соціальною проблемою. Ефективну стратегію ее рішення може забезпечити використання інноваційних технологій, основаних на сучасних представленнях о молекулярно-біологічних змінах в клітках злоякісних опухолей.

Застосування високоспецифічних тест-систем при проведенні ранньої и диференціальної діагностики злоякісних новоутворень и прогнозуванні течення захворювання, таргетної терапії, генної, адсорбційної, біотерапії, введення в схеми хіміотерапії препаратів, створених з використанням нанотехнологій, забезпечують основу новітніх підходів в клінічній онкології, створюють можливості для застосування принципів персоналізованої медицини.

Інститут експериментальної патології, онкології и радіобіології ім. Р.Е. Кавецкого НАН України являється одним из лідерів в розвитку цих напрямків среди наукових установ медико-біологічного профілю України. Реалізація науково-дослідницьких програм дозволяє ученим отримувати інноваційні розробки, які ефективно впливають на розвиток сучасної медичної науки, а результат їх практичного впровадження буде мати вагомий соціальний значення.

Рак желудка (РЖ) являється однією из найбільш розповсюджених онкологічних патологій. Основний метод лікування РЖ — оперативне втручання.

Оцінка можливого течення РЖ покращує ефективність лікування и показує виживаємих больних.

Сотрудниками інститута запропоновано спосіб визначення течення РЖ шляхом визначення в опухольових клітках комплексу молекулярних маркерів, характеризуючих біологічні особливості опухолей: білків-регуляторів апоптозу (p53 и Bcl-2), рецепторних тирозинкиназ сімейства ErbB (EGFR и Her-2/neu), молекул міжкліткової адгезії (α- и β-катенини), фактора росту ендотеліа судин (VEGF), що дозволяє прогнозувати течення захворювання и назначати адекватні схеми лікування. Імунохімічне дослідження експресії білків p53, Bcl-2, Her-2/neu, EGFR, E-кадгерина, α- и β-катенина, VEGF проводиться шляхом нанесення моноклональних антител на депарафінізовані срізи зразків опухолей, и при наявності позитивної експресії p53, Bcl-2, EGFR, Her-2/neu и VEGF прогнозується тривалість періоду виживаємих до одного року, α-катенина — свйше трьох.

Для прогнозування течення захворювання РЖ також може бути використано спосіб неінвазивного визначення рівня активації желатиназ А и В (матриксні металопротеїнази-2 и -9) — ферментів, які синтезуються клітками опухолі, прилеглої ткани, ендотеліальними и імунокомпетентними клітками и здійснюють деградацію внекліткового матрикса в процесі метастазування опухолі. Угнетення, стабілізація, посилення деструкції внекліткового матрикса являється критичною характеристикою злоякісного росту. Звичайні рівні желатиназ А и В визначають в сироватці крові больних меланої іммуноферментним методом и при допомозі зимографії в поліакриламідному гелі (рис. 1) и зв'язують з загальною виживаємістю и рівнем метастазування.

Автори розробки запропонували визначити співвідношення рівнів активних и латентних форм матриксних металопротеїназ-2 и -9 в сироватці крові больних РЖ, що дає можливість контролювати ефективність протипухольової терапії, коригувати схему лікування и покращити показники виживаємих. Співвідношення рівнів активних и латентних форм желатиназ А и В визначають в сироватці крові и при співвідношенні показників нижче, ніж 0,2, для желатинази А и 0,5 для желатинази В прогнозується сприятливий перебіг захворювання, а при показниках, відповідно, вище вказаних — несприятливий (рис. 2).

Запропоновані спосіб можуть використовуватися для контролю ефективності протипухольової терапії и прогнозування течення захворювання у больних РЖ.

Істочники: Каталог інноваційних пропозицій Інституту експериментальної патології, онкології и радіобіології ім. Р.Е. Кавецкого НАН України (Київ, 2013).

Більше детально з розробками Інституту експериментальної патології, онкології и радіобіології ім. Р.Е. Кавецкого можна ознайомитися на сайті [www.onconet.kiev.ua](http://www.onconet.kiev.ua)

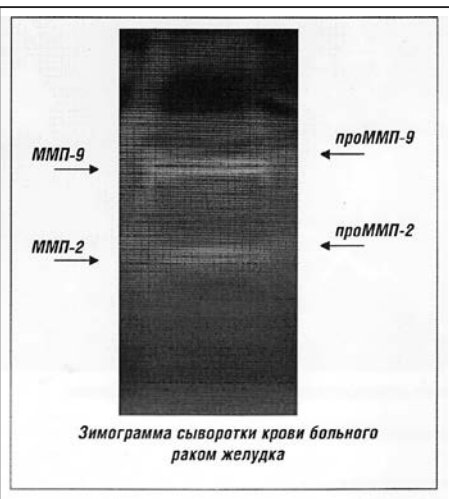


Рис. 1. Визначення матриксних металопротеїназ-2 и -9 (ММП) методом зимографії

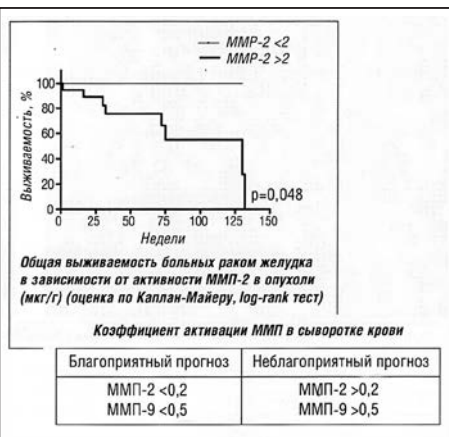


Рис. 2. Оцінка прогнозу для життя на основі активності ММП

Новини

## Інформаційний бюлетень ВОЗ: трематодні и паразитозні захворювання

В 2005 г. более 56 млн человек в мире перенесли трематодную инфекцию пищевого происхождения, более 7 тыс. пациентов умерли вследствие этого заболевания. Случаи трематодных инфекций пищевого происхождения зарегистрированы более чем в 70 странах, при этом наиболее проблемными регионами в отношении распространенности указанных инфекций являются Восточная Азия и Южная Америка.

Возбудителями трематодных инфекций являются трематодные черви (т. н. сосальщики). Наиболее распространенными видами, поражающими человека, являются Clonorchis, Opisthorchis, Fasciola и Paragonimus. Люди инфицируются в результате потребления сырой или ненадлежащим образом приготовленной пищи — блюд из рыбы, ракообразных и овощей, содержащих мельчайшие личинки паразита.

Бремя для общественного здравоохранения, обусловленное трематодными инфекциями пищевого происхождения, в большей степени формируется заболеваемостью, чем смертностью. Инфекции на ранних стадиях и в легкой форме часто остаются невыявленными, так как протекают бессимптомно или с незначительными симптомами. Может отмечаться тяжелое течение заболевания: сопровождающееся общим недомоганием, выраженной абдоминальной болью (особенно характерно для фасциолеза). Хронические инфекции неизменно связаны с тяжелым заболеванием. Симптомы в основном затрагивают конкретные органы в зависимости от конечной локализации взрослых червей в организме.

**Клонорхоз и описторхоз.** Взрослые черви паразитируют в мелких желчных протоках печени, вызывая воспаление и фиброз сопредельных тканей; могут обусловить возникновение холангиокарциномы, часто ассоциирующейся с летальным исходом. C. sinensis и O. viverrini (но не O. felinus) классифицируются как канцерогены.

**Фасциолез.** Взрослые черви паразитируют в более крупных желчных протоках и в желчном пузыре, где вызывают воспаление, фиброз, непроходимость, колики и желтуху. Часто также развиваются фиброз печени и анемия.

**Парагонимоз.** Конечная локализация червей — ткани легких. Паразиты вызывают симптомы, которые могут быть приняты за проявления туберкулеза: хронический кашель с кровавой мокротой, боль в груди, диспноэ (одышка) и лихорадка. Возможна миграция червей. Наиболее тяжелые последствия имеет локализация червей в головном мозге.

Борьба с трематодными инфекциями пищевого происхождения направлена на снижение риска инфицирования и контроль заболеваемости. Для достижения этих целей показаны проведение ветеринарных мероприятий и реализация практических методик обеспечения безопасности пищевых продуктов. ВОЗ рекомендует проводить превентивную химиотерапию и улучшать доступ к лечению с использованием безопасных и эффективных антигельминтных средств. Превентивная химиотерапия включает подход, ориентированный на общую популяцию, при котором каждый житель конкретного района независимо от инфекционного статуса получает лекарство. Этот подход применяется в районах с высоким уровнем заболеваемости.

В настоящее время ВОЗ рассматривает включение трематодных инфекций пищевого происхождения в основную стратегию превентивной химиотерапии и разрабатывает меры по обеспечению предотвращения опасных последствий (онкопатологии и др.). ВОЗ также заключила соглашение с Novartis Pharma AG, согласно которому компания будет предоставлять триклабендазол для лечения фасциолеза и парагонимоза у людей. Эти лекарства поставляются бесплатно по заявкам от национальных министерств здравоохранения. ВОЗ рекомендует всем эндемичным странам воспользоваться данной программой бесплатных поставок медикаментов.

По сообщениям, в 2012 г. лечение трематодных инфекций пищевого происхождения получили 608 285 жителей эндемичных регионов. В 2013 г. из-за задержек в осуществлении и смещения сроков проведения крупномасштабных терапевтических мероприятий этот показатель снизился до 287 590 человек.

Полное содержание бюллетеня доступно по адресу: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs368/ru>.

Подготовила **Ольга Татаренко**

**ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

# IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ — ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**14–16 жовтня 2014 року**

Київська Експо Палаза, Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:**

- Кабинету Міністра України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державного спеціального управління охорони здоров'я

**Партнери:**

- ELKETA
- saote
- MEGA
- MEV
- Ukrainian

**Організатори:**

- LMT
- Generalny partner: TOSHIBA

**Співорганізатори:**

- Соціальний партнер: Рівненська Територіальна організація
- Міжнародні партнери: TOKEL, FASE, ORBIS, etc.

MEDRadiology  
MEDLab  
MEDTech  
MEDSolutions  
MEDRehab&Physio  
MEDCleanTech  
MEDInnovation  
MEDDent  
MEDEsthetics

**MEDICAEXPO**  
МІЖНАРОДНА ВІСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**PHARMAEXPO**  
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВІСТАВКА

**III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

\* Конгрес вистави до «Ресурсу 3» та Конгресу, символізує між науково-практичних конференцій, які проводяться в 2014 році, спільно з МОЗ України та НАМН України.

**50** науково-практичних заходів

**600** українських та зарубіжних доповідачів - експертів

**16 000** фахівців

**400** компаній учасниць з 20 країн

**!** передбачена видача сертифікатів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки

Одночасно з Форумом відбудеться

**III МІЖНАРОДНА ВІСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS**

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, medicalsports, etc.

Офіційні інформаційні партнери: Здоров'я України, etc.

Generalny partner: TOSHIBA

Управління закладом охорони здоров'я

Generalny partner: ZBOROV-INFO

**СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!**

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 | [med@lmt.kiev.ua](mailto:med@lmt.kiev.ua)

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 | [congress@medforum.in.ua](mailto:congress@medforum.in.ua)

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)



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

# Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с коморбидной патологией



Т.А. Соломенцева

**С развитием медицинских технологий, усовершенствованием различных методов диагностики и лечения у все большего количества пациентов отмечаются заболевания, которые раньше приводили к быстрой декомпенсации и летальному исходу. Технический прогресс в сочетании с постепенным старением населения способствует увеличению числа «коморбидных» или «полиморбидных» больных в медицинской практике врачей всех специальностей [12]. Термин «коморбидность» можно определить как сочетание у одного пациента двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного больного. Наличие сопутствующей патологии приводит к взаимному отягощению течения заболеваний, затрудняет назначение адекватной терапии. По-видимому, рост коморбидной патологии обусловлен влиянием основных факторов риска развития хронических заболеваний, широко распространенных в современном обществе. К ним относятся курение, употребление алкоголя, гиподинамия и неправильное питание, приводящее к увеличению массы тела. Все это также повышает риск возникновения и прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).**

Сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую от врача учета ее особенностей при выборе лекарственных средств. Впрочем исследований особенностей диагностики и лечения коморбидной патологии проведено немного. Лечение ГЭРБ в условиях коморбидной патологии остается трудной задачей не только для врачей общей практики, но и для гастроэнтерологов высоко-специализированных центров.

Подавляющее большинство контролируемых клинических исследований основано на анализе эффективности того или иного лекарственного препарата у конкретной группы пациентов (ограниченной, как правило, одной-единственной патологией), и наличие коморбидности является критерием исключения. Именно поэтому исследования, посвященные оценке действенности различных подходов в лечении ГЭРБ, нельзя унифицировать для купирования симптомов рефлюкса и профилактики осложнений ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией.

Отсутствие единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности у пациентов с симптомами рефлюкса влечет за собой снижение эффективности терапии. На фоне обострения патологии внутренних органов симптоматика ГЭРБ часто игнорируется не только больными, но и врачами. Такое положение отражается на качестве лечения данной категории пациентов, затрагивает социально-экономические аспекты диагностики и ведения больных с сочетанными заболеваниями. ГЭРБ с преобладанием внепищеводных проявлений увеличивает экономические затраты на проведение дифференциальной диагностики и уточнения диагноза при выборе оптимальной тактики лечения [13].

ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительной, а иногда и пожизненной терапии для достижения высокого качества жизни пациентов и профилактики осложнений. Своевременное лечение ГЭРБ необходимо проводить в связи с возможным прогрессированием болезни, появлением таких осложнений, как стриктуры, кровотечения, и по причине риска развития аденокарциномы пищевода. По современным представлениям, ГЭРБ интерпретируется как состояние человека, которое развивается в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного симптомы, причиняющие неудобство, или приводит к развитию осложнений.

Основной целью лечения рефлюксной болезни является адекватное устранение и последующий контроль клинических симптомов, улучшение качества жизни пациентов. У больных с наличием эзофагита терапия должна быть направлена прежде всего на эпителизацию эрозий,

предотвращение или устранение осложнений, с целью профилактики пищевода Барретта и аденокарциномы.

Согласно международным консенсусам большинство методов лечения ГЭРБ основаны на уменьшении повреждающего действия желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода путем сокращения длительности контакта рефлюксата со слизистой оболочкой пищевода, снижения агрессивных свойств рефлюксного содержимого. Патогенетически обоснованной также является терапия, направленная на повышение антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера, улучшение пищеводного клиренса, восстановление защитных свойств слизистой оболочки пищевода.

Важным мероприятием в профилактике обострений и лечения ГЭРБ у пациентов с коморбидной патологией является исключение приема лекарственных препаратов, которые потенциально могут снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера и оказывать негативное воздействие на моторику желудка и желудочную секрецию, а также приводить к повреждению слизистой оболочки пищевода.

Классическое представление о ГЭРБ основывается на положении, что кислотный рефлюкс – самое важное звено в патогенезе этого заболевания. При этом кислотную супрессию рассматривают как основную мишень для фармакологической терапии с преобладанием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в классическом алгоритме лечения [18]. Алгоритм и сроки лечения зависят от клинических симптомов, наличия или отсутствия эрозий слизистой оболочки пищевода и внепищеводных проявлений ГЭРБ. Сложность терапии обусловлена тем фактом, что на сегодняшний день не существует четких рекомендаций по лечению групп пациентов с коморбидной патологией.

**В качестве инициальной терапии любой формы ГЭРБ рекомендуется использовать ИПП с последующим ослаблением интенсивности лечения. Такая тактика позволяет добиться быстрого улучшения клинической симптоматики, положительной динамики эндоскопических изменений, сократить время и затраты на лечебный курс.**

**Однако у части пациентов ИПП не полностью купируют симптомы и не приводят к полной эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода. И этими факторами, которые способствуют утяжелению течения ГЭРБ и определяют резистентность к лечению, являются сопутствующие заболевания и состояния.**

## Избыточная масса тела

Больные с избыточной массой тела и ожирением плохо отвечают на стандартную терапию ГЭРБ посредством назначения

ИПП [7]. Избыточный вес часто приводит к нарушению работы нижнего пищеводного сфинктера. Проведенный мета-анализ факторов риска развития ГЭРБ показал увеличение частоты патологического рефлюкса у пациентов с ожирением. У таких больных наблюдается повышение внутрибрюшного давления, что способствует увеличению механического давления на диафрагму и в конечном итоге может приводить к увеличению числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, увеличивая заброс желудочного рефлюксата в пищевод. Длительное повышение давления в брюшной полости, высокое стояние диафрагмы, которое наблюдается у тучных людей, становятся причиной появления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что еще больше утяжеляет течение ГЭРБ и приводит к развитию осложнений. Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что ожирение является фактором риска развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

По данным суточного мониторирования pH и импедансометрии пищевода, у пациентов с ГЭРБ с сопутствующим ожирением преобладают слабокислые и/или щелочные рефлюксы. В редких случаях отмечается истинное увеличение желудочной секреции, приводящее к появлению кислых рефлюксов и закислению пищевода со значениями pH более 4 [20]. Поэтому у большинства больных ГЭРБ с ожирением не удается достигнуть контроля симптомов и эпителизации эрозий при назначении стандартных доз ИПП [15].

Порой у лиц с избыточной массой тела низкая эффективность лечения обычными дозами ИПП обусловлена недостатком суточной дозы из расчета на 1 кг массы тела. По-видимому, в данной группе пациентов необходимо применять двойные дозы ИПП. В немногочисленных работах по лечению ГЭРБ у тучных пациентов увеличение суточной дозы ИПП показало достоверно большую эффективность по сравнению со стандартными дозировками. У таких больных чаще наблюдаются более тяжелые эрозивные формы ГЭРБ, поэтому терапия ИПП у них должна проводиться не менее 8 нед [17].

У пациентов с избыточной массой тела длительное применение ИПП в больших дозах может приводить к возникновению побочных эффектов. При избыточном весе, а тем более при ожирении у больных отмечается сопутствующая патология – неалкогольная жировая болезнь печени, которая может изменять метаболизм ИПП. Превращение ИПП в активную форму, а также выведение препаратов осуществляется в печени с участием системы цитохрома P450. Наибольшее значение в лекарственных взаимодействиях придается активности изоформ CYP2C19 и CYP2C9, поскольку они участвуют

в метаболизме значительного количества лекарств [9]. В исследованиях было показано, что наиболее низкой аффинностью к CYP2C9 обладает эзомепразол, а наименьшее взаимодействие с CYP2C19 наблюдается у пантопрозола.

Учитывая наличие нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), патогенетически обоснованной стратегией лечения ГЭРБ у лиц с ожирением является назначение препаратов с прокинетическим действием [20]. При сопутствующем ожирении прокинетика улучшают пищеводный клиренс, способствуют улучшению опорожнения желудка, нормализуют антрально-дуоденальную моторику. Тем самым они приближают к норме внутрижелудочное давление, уменьшают нагрузку на нижний пищеводный сфинктер. Для пациентов с ожирением, у которых отмечается ГЭРБ, важной и неотъемлемой частью комплексной терапии является снижение массы тела.

## Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) является заболеванием, отягощающим течение ГЭРБ, хотя патогенетические механизмы формирования ГЭРБ при СД изучены недостаточно. Развитие полинейропатии при СД и нарушение иннервации органов пищеварения способствует изменению моторно-эвакуаторной функции желудка и пищевода, нарушает клиренс пищевода, что определяет развитие симптомов ГЭРБ при СД [3]. Частота развития дисфагии у больных СД достигает 27%, гастропареза – 29%. По данным различных авторов, распространенность ГЭРБ у больных СД 2 типа колеблется в пределах от 20 до 35%.

Заброс содержимого желудка в пищевод является важной составляющей при развитии повреждения эпителия пищевода при СД. Дискинезия сфинктеров приводит к появлению клинических симптомов, изжоге, отрыжке, срыгиванию, чувству переполнения в эпигастрии и дисфагии. Кроме того, микроангиопатии, которые часто развиваются при СД, приводят к нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке пищевода и способствуют появлению эрозивных форм эзофагитов, часто рефрактерных к стандартной терапии ГЭРБ. При лечении гастроэзофагеальных проявлений при СД необходимо назначение ИПП в стандартной дозе, длительностью не менее 8 нед, а затем переход на терапию по требованию. Дополнительно к кислотосупрессивной терапии следует применять прокинетики.

По поводу защитного действия цитопротекторов на слизистую оболочку пищевода и лечения эрозивных форм эзофагитов у больных ГЭРБ в сочетании с СД единого мнения не существует. Патогенетически обоснованным является применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и защитные свойства слизистой оболочки пищевода, однако их эффективность не доказана в клинических исследованиях.



### Бронхиальная астма

У больных бронхиальной астмой (БА) симптомы ГЭРБ наблюдаются в 70–80% случаев. Сочетанная патология приводит к взаимному отягощению течения данных заболеваний. Многими исследователями отмечается положительная корреляционная связь между тяжестью течения БА и выраженностью рефлюкса [1]. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса формирует рефлюкс-индуцированную БА. Заброс агрессивного желудочного содержимого в пищевод у больных БА не только повреждает слизистую оболочку пищевода и вызывает дополнительные клинические симптомы, ухудшающие качество жизни пациентов, но и по мнению большинства авторов является триггерным фактором в возникновении приступов удушья у данной категории больных. Возникновение бронхоспазма и бронхообструкции связано с рефлекторными механизмами, раздражением окончаний блуждающего нерва, а также непосредственной аспирацией кислого или щелочного желудочного содержимого в дыхательные пути и химической стимуляцией рефлексогенных зон слизистой оболочки бронхов [4]. В свою очередь, длительное течение БА, частые приступы кашля могут способствовать нарушению функции нижнего пищеводного сфинктера и развитию рефлюксной болезни.

**Лечение ГЭРБ у больных БА необходимо для устранения рефлюкса как одного из факторов, способствующих возникновению приступов удушья. По мнению большинства авторов, без коррекции симптомов ГЭРБ не удается достичь стойкой ремиссии БА [10].**

Основной целью терапии ГЭРБ у больных с БА является прекращение заброса желудочного содержимого в дыхательные пути, поэтому для данной группы пациентов важно назначение прокинетики, а также препаратов альгиновой кислоты, которые увеличивают прочность гастроэзофагеального барьера. Хороший клинический эффект в этом случае оказывают антацидные препараты, которые можно рекомендовать для приема по требованию. У больных с эрозивными формами ГЭРБ рекомендуется применение ИПП в течение 8 нед, а затем в режиме «по требованию» [2]. Для больных БА с сопутствующей ГЭРБ крайне важным является выбор препаратов для лечения БА. Неблагоприятное влияние на течение ГЭРБ оказывают системные кортикостероиды и теофиллин.

### Ишемическая болезнь сердца

При ишемической болезни сердца (ИБС) проявления ГЭРБ наблюдаются в 35% случаев. По частоте встречаемости эта патология занимает второе место после эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных ИБС наиболее часто симптомы рефлюкса проявляются болью в грудной клетке. Механизмы возникновения этой боли недостаточно изучены. Известно, что в слизистой и подслизистой пищевода имеются специфические механорецепторы, раздражение которых приводит к болевой симптоматике. Другая возможная причина боли в пищеводе у больных ИБС — повышение порога чувствительности пищевода и изменение давления в нижнем пищеводном сфинктере. У больных ГЭРБ с кардиологической патологией часто наблюдается нарушение кровоснабжения слизистой пищевода, приводя к ишемии и возникновению эрозий и язв. Некоторые препараты для лечения ИБС (нитраты, блокаторы кальциевых каналов) нарушают работу нижнего пищеводного сфинктера и способствуют усилению продолжительности и степени выраженности патологического гастроэзофагеального рефлюкса.

Необходимо учитывать еще один аспект лечения ГЭРБ у больных с сердечно-сосудистой патологией. Это применение антиагрегантной терапии клопидогрелем и аспирином, которая рекомендуется все большему количеству пациентов, особенно пожилого возраста. В условиях использования ИПП для лечения рефлюксной болезни необходимо учитывать лекарственное взаимодействие ИПП и клопидогреля, а также изменение фармакокинетики и фармакодинамики этих лекарственных препаратов. Применение первых поколений ИПП в качестве средств для лечения ГЭРБ у больных данной группы снижало антиагрегантную активность клопидогреля и увеличивало риск возникновения инфаркта миокарда.

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450 [9]. Самой низкой аффинностью к системе цитохрома P450 среди ИПП обладает пантопразол. Отсутствие побочных эффектов связано с тем, что пантопразол в меньшей степени ингибирует фермент CYP2C19, который выполняет ключевую роль в метаболизме клопидогреля. Это объясняет наименьший потенциал лекарственного взаимодействия пантопразола. Если у больных, принимающих клопидогрель, рекомендуется также использовать ИПП, то с учетом профиля лекарственного взаимодействия предпочтение следует отдавать пантопразолу.

Также при лечении ГЭРБ у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо учитывать, что ИПП (омепразол, лансопразол), снижая кислотность желудочного сока и повышая всасывание дигоксина, может привести к появлению побочных эффектов [6]. Альтернативой ИПП также могут служить антацидные препараты, которые следует назначать пациентам с неэрозивными формами ГЭРБ для купирования симптомов, особенно в режиме приема «по требованию». Постоянный режим использования антацидных препаратов для лечения больных с неэрозивными формами ГЭРБ также возможен, однако такая терапия требует ежедневного приема антацидов 3–4 раза в день, что существенно нарушает жизнедеятельность пациента, требует постоянного внимания для соблюдения режимов терапии. Несоблюдение частоты и кратности применения препарата ставит под сомнение эффективность лечения. При эрозивных формах ГЭРБ у больных ИБС рекомендуется применение ИПП.

### Пептические язвы и инфекция Helicobacter pylori

С момента открытия инфекции *H. pylori* в литературе обсуждается вопрос о роли хеликобактериоза в этиологии и патогенезе ГЭРБ, а также влиянии эрадикационного лечения на течение рефлюксной болезни. Публикуемые сведения противоречивы и неоднозначны. По данным большинства авторов, эрадикация *H. pylori* не приводит к устранению эзофагита и не предотвращает рецидива рефлюксной болезни, в то же время не вызывает обострения или утяжеления течения ГЭРБ [8]. В связи с этим основные рекомендации, принятые в Гевале, были следующими: эрадикация *H. pylori* не приводит к ремиссии рефлюксной болезни и не позволяет предупредить ее рецидивы. Следовательно, применение антихеликобактерных препаратов не является стратегией лечения ГЭРБ. Однако оптимальная начальная терапия эзофагита предполагает длительное, иногда пожизненное применение ИПП, с последующим ослаблением интенсивности лечения. Длительное подавление желудочной секреции при приеме ИПП влияет на жизнедеятельность *H. pylori*, изменяет морфогенез гастрита. В поисках оптимальной жизненной среды *H. pylori* мигрирует

в фундальный отдел желудка, где развивается воспалительный процесс с последующей атрофией желудочных желез.

**На сегодняшний день имеются научные публикации, которые свидетельствуют о том, что длительное применение ИПП у больных с наличием инфекции *H. pylori* способствует быстрому прогрессированию атрофии слизистой желудка у больных с ГЭРБ [19]. Поэтому по рекомендациям Маастрихтского консенсуса 4 [11] всех больных с ГЭРБ, у которых предполагается длительное лечение ИПП, необходимо тестировать на *H. pylori* и при положительном результате провести эрадикацию, чтобы избежать развития гастрита тела желудка.**

### Атипичная ГЭРБ и функциональные расстройства ЖКТ

При наличии атипичных симптомов ГЭРБ, смешанного рефлюкса, встречающихся у некоторых больных, в процессе лечения ИПП целесообразно дополнительно использовать прокинетики. Их применение является патогенетически обоснованным в терапии ГЭРБ, так как одним из немаловажных механизмов развития желудочно-пищеводного рефлюкса служит нарушение тонуса нижнего пищеводного сфинктера [7]. Желудочный стаз, нарушение моторики ЖКТ, гипокинетическая дискинезия желудка, которая может наблюдаться при большом количестве сопутствующих заболеваний, способствуют задержке пищевых масс в желудке и нарушению антирефлюксного защитного барьера [16]. У данной группы больных терапия ГЭРБ должна быть направлена не только на подавление секреции соляной кислоты, но и на устранение этих факторов.

У пациентов с сопутствующими функциональными заболеваниями пищеварительной системы и преобладанием нетипичных симптомов ГЭРБ, таких как тошнота, дисфагия, одинофагия, повышенное слюноотечение, также считается патогенетически оправданным назначение прокинетики, которые оказывают хороший клинический эффект [14]. У данной категории больных прокинетики препараты могут применяться в виде монотерапии, при необходимости — в комбинации с ингибиторами секреции.

У пациентов после оперативных вмешательств на желудке часто наблюдаются симптомы рефлюкса, однако у большинства больных желудочная секреция снижена. В таких случаях в качестве антирефлюксной терапии могут применяться прокинетики, антациды, соли альгиновой кислоты. Хотя препараты данной группы не включены в стандартные рекомендации по лечению ГЭРБ (Генвальское соглашение, Монреальский консенсус), однако благодаря своим свойствам могут занять достойное место в терапии пациентов с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. При попадании в желудок соли альгиновой кислоты формируют прочный вязкий гелевый барьер — «плот», который располагается на поверхности содержимого желудка и предотвращает рефлюкс желудочного содержимого в пищевод [5]. Уникальное действие альгинатов состоит в том, что они не вступают в химическое взаимодействие с тканями организма, а оказывают скорее физическое действие, образуя механическое препятствие на пути рефлюксата. При возникновении рефлюкса «плот» первым попадает в пищевод и задерживает проникновение желудочного рефлюксата, содержащего как кислоту, так и желчные кислоты. Это дает возможность использовать препараты данной группы при любом виде патологического рефлюкса, что крайне важно в ведении больных с билиарными и смешанными рефлюксами, спектр препаратов для лечения которых ограничен. Альгинаты

оказывают прокинетику и пробиотическое действие, способствуя улучшению моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и улучшению состояния кишечной микрофлоры. Это важное свойство может найти применение у пациентов ГЭРБ с сопутствующими заболеваниями кишечника, сопровождающимися запорами.

В заключение следует отметить, что для фармакологической коррекции ГЭРБ изучаются все новые препараты с различными механизмами действия. В ближайшее время арсенал лекарственных средств для терапии ГЭРБ пополнится новыми эффективными препаратами. По мере дальнейшего изучения ГЭРБ будут появляться новые консенсусы и совершенствоваться рекомендации по лечению ГЭРБ. На сегодняшний день залогом успешной терапии пациента с ГЭРБ служат своевременно установленный диагноз, правильный выбор лечения, приверженность пациента к выполнению рекомендаций врача, адекватный и своевременный контроль за состоянием пациента со стороны врача.

### Литература

- Amarasiri D.L., Pathmeswaran A., de Silva H.J., Ranasinha C.D. Response of the airways and the autonomic nervous system to esophageal acid perfusion in patients with asthma: a laboratory study // BMC Pulm Med 2013; 13: 33.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastrorade J.G., Anthonisen N.R. et al. Effectiveness of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma // N Engl J Med 2009; 360: 1487.
- Chen C.Y., Fujimiya M., Laviano A. et al. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans // J Chin Med Assoc. 2010 May; 73 (5): 225-9.
- Cheung T.K., Lam B., Lam K.F. et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life and psychological status of Chinese patients with asthma // Chest 2009; 135: 1181.
- Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy // Neurogastroenterol Motil. 2008; 20 (Suppl 1): 91-10.
- Fandricks L., Lonroth H., Pettersson A. et al. Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? // Scand J Gastroenterol 2007; 42: 689-94.
- Festi D., Scafoli E., Baldi F., Vestito A., Pasqui F., Di Biase A.R., Colechia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease // World J Gastroenterol. 2009; 15 (14): 1690-1701.
- Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational Helicobacter pylori Therapy: Evidence-Based Medicine Rather Than Medicine-Based Evidence // Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jun 8.
- Juurink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmilko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // CMAJ. 2009; 180 (7): 713-8.
- Kiljander T.O., Junghard O., Beckman O., Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study // Am J Respir Critical Care Med 2010; 181: 1042.
- Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV // Florence Consensus Report Gut. Vol. 61, № 5, pp. 646-664, 2012.
- Marengoni A., Angleman S., Melis R., Mangialasche F., Karp A., Garmen A., Meinow B., Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature // Ageing Res Rev 2011, 10 (4): 430-439.
- Martinek J., Benes M., Hucl T., Drastich P., Stirand P., Spicak J. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux diseases: no difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities // Scand J Gastroenterol. 2008; 43: 794-800.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malferteiner P. et al. Vevey NERD Consensus Group Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease — The Vevey NERD Consensus Group Digestion. 2009; 80: 74-88.
- Monaco L., Brillantino A., Torelli F., Schettino M., Izzo G., Cosenza A., Di Martino N. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors // World J Gastroenterol. 2009; 15 (3): 334-338.
- Pace F., Pallotta S., Manes G., de Leone A., Zentilin P., Russo L., Savarino V., Neri M., Grossi E., Cuomo R. Outcome of nonerosive gastro-oesophageal reflux disease patients with pathological acid exposure // World J Gastroenterol. 2009; 15 (45): 5700-5705.
- Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — № 27. — P. 249-256.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. V. 101. P. 1900-1920.
- Whiteman D.C., Parmar P., Fahey P. et al. Association of Helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers // Gastroenterology. 2010 Jul; 139 (1): 73-83.
- Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Digestion. 2007 Mar; 132 (3): 883-9.





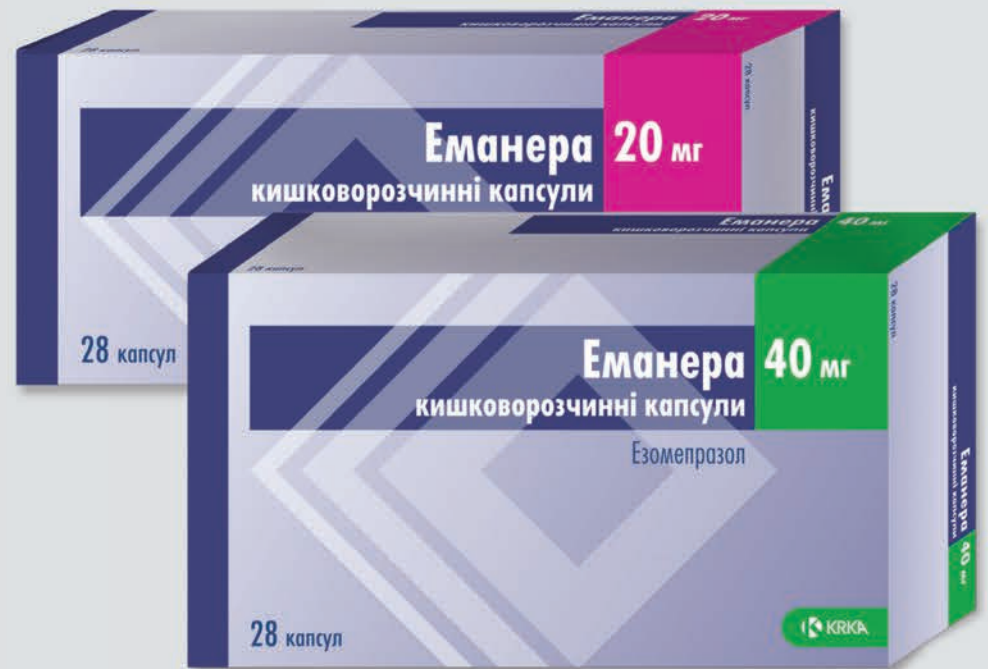
КРКА — одна из ведущих компаний в мире с собственным клиническим опытом<sup>(1)</sup>

# Эманера®

капсулы кишечнорастворимые  
20 мг и 40 мг

Эзомепразол

НОВИНКА



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

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

**Литература:**

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

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

2013-0020025



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



Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, С.М. Прокопчук, к.м.н., О.М. Войцеховський.

Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, м. Київ, Військово-медичний клінічний центр УВМА, м. Ірпінь

# Складові ефективності антихелікобактерної терапії при *H. pylori*-асоційованих захворюваннях органів травлення

**Проблема лікування *H. pylori* (*Hp*)-асоційованих кислото залежних захворювань є однією з найбільш актуальних тем сучасної гастроентерології. Збільшення кількості випадків невдалої антихелікобактерної терапії (АХБТ), зростання резистентності *Hp*-інфекції, застосування неадекватних схем ерадикації *Hp* та відсутність суворого контролю за її проведенням, низька чутливість до інгібіторів протонної помпи (ІПП) через генетичний поліморфізм ізоензиму CYP2C19, високий рівень реінфекції в країнах із низьким рівнем життя актуалізують проблему ефективності АХБТ. Високий рівень розповсюдженості метронідазол- та кларитроміцинрезистентних штамів *H. pylori*, короткі курси АХБТ унаслідок виникнення побічних ефектів, значне хелікобактерне обсіменіння шлунка, супутні ожиріння, цукровий діабет і тютюнопаління негативно відображаються на ефективності антихелікобактерних комплексів.**

Одним із ключових факторів, що впливають на ефективність АХБТ, є рівень резистентності *H. pylori* до антибіотиків та антимікробних препаратів. Питанням антибіотикорезистентності *Hp* в Україні присвячені поодинокі наукові праці, зокрема дослідження, проведені в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», зі встановленням значної частки (48-56%) пацієнтів, що мають метронідазолрезистентні штами *Hp*, та дослідження, проведені в Львівському ДМУ ім. Д. Галицького, з виявленням 9,1% резистентних штамів *Hp* до кларитроміцину. Згодом дослідження, проведені в НМУ ім. О.О. Богомольця, засвідчили високий рівень метронідазолрезистентності (70,2%) та кларитроміцинрезистентності (22,6%) *H. pylori* у центральному регіоні України.

Через близьке географічне розташування значний інтерес для наших науковців становить III Європейське багаточентрове дослідження резистентності *Hp*, що охопило 32 центри 18 країн ЄС із включенням 2204 штамів *Hp*. Рівень стійкості *Hp* до амоксициліну, тетрацикліну і рифабутину був прогнозовано низьким – близько 1%; очікувано високим виявився рівень резистентності до метронідазолу – 34,9% і невітшно високим – до кларитроміцину – 17,5% і левофлоксацину – 14,1%.

У Російській Федерації резистентність *Hp* до кларитроміцину останніми роками зросла до 25-35%, що негативно позначається на ерадикаційній здатності антихелікобактерних комплексів. При цьому кореляційного зв'язку між використанням макролідів із коротким (еритроміцин) і середнім (кларитроміцин) періодом напіввиведення та зростанням стійкості *Hp* не виявлено, проте встановлена достовірна кореляція між збільшенням частоти макролідрезистентних штамів і вживанням макролідів із тривалим періодом напіввиведення (азитроміцин), що пояснюється «негастроентерологічними» причинами їх призначення.

Не дивлячись на широке розповсюдження стійких штамів *Hp* до метронідазолу як в Україні, так і в Росії, значного негативного впливу на частоту ерадикації, як у випадку макролідів і фторхінолонів, вони не спричиняють. Частота ерадикації у схемах трьохкомпонентної терапії *Hp*-інфекції, викликаній метронідазолрезистентними штамми, знижується не більше ніж на 25%, що пояснюється тим, що кларитроміцин та амоксицилін діють на вегетативні форми, а нітроїмідазоли – на кокові. Використання високих доз і подовження курсу лікування метронідазолом дозволяє зберегти достатній рівень клінічної ефективності, проте немає чітких даних щодо взаємозв'язку між дозою препарату, тривалістю терапії та рівнем резистентності. Тому замість метронідазолу в схемах ерадикації *Hp* дедалі частіше використовують орнідазол і

тинідазол, оскільки резистентність до них є незначною.

Аналіз досвіду східного і західного регіонів України щодо діагностики й лікування *Hp*-асоційованих захворювань дозволив, крім загальноприйнятих причин невдалої АХБТ, виділити місцеві особливості її проведення. До лікарських помилок, виявлених у ході дослідження, відносили необгрунтовані зміни схем лікування, що не відповідають рекомендаціям Маастрихтського консенсусу III та IV; неухвалене вивчення індивідуального антибактеріального анамнезу пацієнта; повторення ерадикаційної терапії, не ефективною раніше; використання в схемах лікування препаратів низької якості. Помилками хворих були скорочення курсу та порушення схем, переважний характер лікування, повторне використання схем ерадикації з «профілактичною» метою, застосування дешевих і низькоякісних лікарських засобів. На наш погляд, необхідно також акцентувати увагу клініцистів на застосуванні в антихелікобактерних комплексах достатніх (стандартних чи подвійних) доз ІПП з відсутністю додаткових компонентів у їхньому складі (прокінетики, антациди), що не передбачені Маастрихтськими консенсусами.

Дослідження ефективності 7-денної стандартної АХБТ у Львові та львівській області за 10-річний період демонструє її зниження з 91,2 до 75,2% при пептичній виразці і з 91,8 до 76,1% при гастриті, що дає підстави для перегляду схем ерадикації та подовження їх термінів. У той же час подовження терапії до 10-14 днів здатне підвищити ефективність ерадикації на 5%, а застосування подвійних доз ІПП надає шанси додаткового її зростання на 8%. Включення до складу АХБТ пре- і пробіотичних препаратів дозволяє не тільки нівелювати явища антибіотик-асоційованого мікробного дисбалансу, а й покращити ефективність ерадикації. Однак результати реальної клінічної практики демонструють недостатній рівень ерадикації при застосуванні стандартної трьохкомпонентної схеми навіть за умови подовження її тривалості.

Аналітичні дослідження щодо ефективності стандартних та альтернативних антихелікобактерних комплексів демонструють найкращі результати ерадикації *Hp* при застосуванні чотирьохкомпонентних схем, які, крім основного складника ІПП, включають три антимікробних препарати – кларитроміцин, метронідазол/тинідазол і амоксицилін, що призначаються послідовно (10-денна послідовна АХБТ), чи одночасно (одночасна АХБТ) або препарати вісмуту, тетрацикліну й метронідазолу.

Переваги послідовної АХБТ підтверджують результати двох метааналізів порівняльної ефективності різних схем АХБТ із вивченням 46 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), включених до баз Medline, Embase,

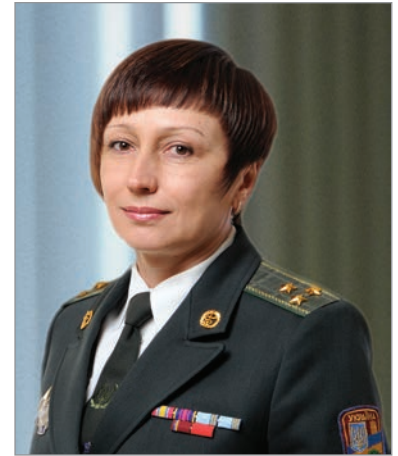
Cochrane Library та Chinese Biomedical Database, проведених за участі 13 532 хворих (5666 для послідовних і 7866 для інших видів терапії). У метааналізах продемонстровано вищу ефективність послідовної АХБТ (93,5%; 95% ДІ 93,4-93,6) порівняно із 7-денним (76,1%; 95% ДІ 75,8-76,4) та 10-денним стандартним трьохкомпонентним лікуванням (79,2%, 95% ДІ 76,7-81,7).

У ряді досліджень показано нижчий ступінь ерадикації при *Hp*-асоційованій функціональній диспепсії та хронічному гастриті порівняно з пептичною виразкою гастродуоденальної зони. Важливо відмітити вищу ерадикаційну здатність послідовної АХБТ порівняно з трьохкомпонентною як при виразковій (97,7% проти 81,2%), так і при невиразковій шлунковій диспепсії (91,6% проти 72,9%), що підтверджено трьома РКД.

У чотирьох дослідженнях щодо порівняння ефективності послідовної та стандартної АХБТ у хворих, інфікованих штамми *Hp*, резистентними до кларитроміцину, показано вдвічі вищий ступінь ерадикації (70,7%; 95% ДІ 60,4-81,0) у групі хворих, які отримували послідовну терапію, порівняно з групою стандартного лікування (33,8%; 95% ДІ 22,6-45,0). У трьох РКД, які включали групи пацієнтів зі встановленою метронідазолрезистентністю, застосування послідовної АХБТ також було ефективнішим (у 96%) порівняно з групами стандартної терапії (у 67,6%).

Механізми високої ефективності послідовного лікування допоки невідомі. Передбачається, що прийом амоксициліну знижує ступінь бактеріального обсіменіння СО шлунка на 50%, збільшуючи в подальшому ефективність комбінації кларитроміцину й тинідазолу. Можливо, що амоксицилін, порушуючи синтез клітинної стінки *Hp*, попереджує появу в ній мембранних каналів, через які може здійснюватись активне виведення кларитроміцину з мікробної клітини. Однією з причин вищої ефективності послідовної АХБТ може бути й застосування нітроїмідазолового препарату, особливо тинідазолу, що має триваліший термін дії порівняно з метронідазолом.

Важливе значення для досягнення ерадикації *Hp* має вибір ІПП, який виступає незамінним компонентом усіх стандартних антихелікобактерних схем. Езомепразол вирізняється швидким пригніченням кислотопродукції, внаслідок стереоселективності S-ізомеру щодо системи P450 гепатоцитів із нижчим метаболізмом системою CYP2C19 (73%) порівняно з R-ізомером (98%). Це дозволяє долати наслідки поліморфізму гена цитохрому 2C19 і досягати необхідного рівня рН у перші дні застосування препарату, сприяючи ефективній дії антибіотиків та підвищенню частоти ерадикації порівняно з омепразолом. Результати проведених РКД продемонстрували вищу частоту ерадикації для езомепразолу в схемах



Г.В. Осьодло

трьохкомпонентної (80,9-81,7%) та послідовної АХБТ (95,4-97,1%) порівняно з омепразолом (75,7-80,6 і 84,6-95,7% відповідно для стандартної та послідовної схем).

Дослідження якості життя (ЯЖ) та фармакоеконічний аналіз становлять сьогодні невід'ємну частину процесу лікування пацієнта і покликані забезпечити раціональне використання фінансових ресурсів для досягнення максимальної ефективності терапії в поєднанні з якістю надання медичної допомоги. При плануванні та аналізі фармакоеконічних досліджень слід враховувати їх специфічність для кожної країни. Специфіка досліджень зумовлена різницею між країнами в епідеміології захворювань, вартості лікарських препаратів та медичних послуг, в організації системи охорони здоров'я та джерелах їх фінансування. У наших попередніх дослідженнях показано фармакоеконічні переваги застосування ІПП другого покоління та нітроїмідазолів у стандартних антихелікобактерних схемах.

**Мета дослідження** – оцінка клінічної і фармакоеконічної ефективності 10-денної послідовної та стандартної АХБТ.

## Матеріали та методи

Обстежено 40 хворих на *Hp*-асоційовану пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВДК), діагноз підтверджено клінічним та ендоскопічним дослідженнями. Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили до початку лікування, через 2 тиж та, за відсутності рубцювання виразкового дефекту, через 4 тиж. Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні дослідження, ультрасонографічне обстеження органів черевної порожнини, індикацію *Hp* за допомогою швидкого і дихального уреазних тестів на початку лікування. Контроль ерадикації здійснювали з використанням швидкого тесту для визначення антигену *Hp* у фекаліях і уреазного дихального тесту через 4 тиж після закінчення терапії.

Для проведення фармакоеконічного аналізу порівнювались показники клінічної ефективності та вартості лікування в групах порівняння. Основними критеріями ефективності терапії було загоєння виразкового дефекту та ефективність АХБТ. Показники ЯЖ оцінювали згідно з шкалою MOS SF-36. Інтегральний показник ефективності лікування, який

Продовження на стор. 32.



Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, С.М. Прокопчук, О.М. Войцеховський, Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, м. Київ, Військово-медичний клінічний центр УВМА, м. Ірпінь

## Складові ефективності антихелікобактерної терапії при *H. pylori*-асоційованих захворюваннях органів травлення

Продовження. Початок на стор. 31.

комплексно враховує динаміку клінічних проявів і ЯЖ, обчислювали за формулою А.П. Градова, В.Б. Гриневича, 2000:  $E = \text{клінічна ефективність (бали)} \times 0,7 + \text{ДЯЖ} \times 0,3$ , де ДЯЖ – приріст якості життя обстежених у балах. Клінічну ефективність враховували за формулою:  $K_1 \cdot X_{e1} + K_2 \cdot X_{e2}$ , де  $X_{e1}$  – показник ефективності (від 1 до 7 балів), обернений до терміну регресії больового синдрому;  $X_{e2}$  – показник ефективності (від 1 до 7 балів), прямо пропорційний до частоти рубцювання виразки;  $K_1$  та  $K_2$  – відповідні коефіцієнти значущості ( $K_1=0,2$ ,  $K_2=0,8$ ).

### Результати та обговорення

У всіх обстежених хворих ПВДК була асоційована з хелікобактеріозом. 20 хворих групи I отримували езомепразол (Еманера) по 40 мг 2 рази на добу 10 днів, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу 5 днів із переходом на кларитроміцин (Фромлід) по 500 мг 2 рази на добу, 5 днів і тинідазол по 500 мг 2 рази на добу 5 днів, а 20 хворих групи II – омепразол по 20 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу 10 днів. У подальшому хворим групи I призначали езомепразол, а хворим групи II – омепразол по 40 мг до 4 тиж.

Вартість препаратів у аптечній мережі на момент проведення дослідження становила для пацієнтів I клінічної групи: для езомепразолу (Еманера 40 мг № 14) – 90,05 грн, для амоксициліну (1000 мг № 20) – 81,40 грн, для кларитроміцину (Фромлід 500 мг № 14) – 110,40 грн, для тинідазолу (500 мг № 4) – 7,60 грн. Витратна вартість місячного курсу лікування для представників цієї групи була 383 грн.

Вартість препаратів для пацієнтів II клінічної групи для омепразолу (20 мг № 30) становила 35,00 грн, для кларитроміцину та амоксициліну була аналогічною з групою порівняння. Витратна вартість місячного курсу лікування для хворих цієї групи – 304,40 грн.

Витратна вартість для проведення другої лінії АХБТ становила для вісмуту субцитрату (120 мг № 112) – 224,40 грн, для метронідазолу (250 мг № 20) – 27,50 грн, для тетрацикліну (100 мг № 20) – 7,56 грн. Вартість ендоскопічного обстеження становила 200 грн, а уреазного дихального тесту – 121 грн.

На тлі послідовної АХБТ на основі езомепразолу (Еманера) у пацієнтів I групи клінічної ремісії досягнуто на  $5,1 \pm 1,3$  добу, у хворих II групи на тлі стандартної АХБТ на основі омепразолу – на  $6,1 \pm 1,8$  добу від початку лікування. Ендоскопічна ремісія через 2 тиж мала місце у 18 (90,0%) пацієнтів I групи та у 13 (65,0%) представників II групи (табл. 1). Ерадикація, підтверджена через 4 тиж після закінчення АХБТ за допомогою двох тестів, відбулася у 18 (90,0%) хворих I групи та у 13 (65,0%) пацієнтів II групи.

Загальна клінічна ефективність (із врахуванням швидкості усунення больового синдрому та частоти рубцювання виразкового дефекту) у хворих на ПВДК групи I становила 5,9 бала, у пацієнтів групи II – 5,1 бала. Інтегральний показник ефективності лікування, в якому

враховані клінічна ефективність та приріст якості життя на тлі лікування, у групі I досягнув 6 балів, а в групі II – 5,2 бала.

При аналізі ефективності різних режимів фармакотерапії на перебіг ПВДК встановлено позитивний вплив лікувальних комплексів на клінічні прояви захворювання зі зростанням ЯЖ у групі пацієнтів, які отримували езомепразол, амоксицилін, кларитроміцин і тинідазол із переходом на езомепразол на 6,1 бала, а в групі омепразолу, кларитроміцину та амоксициліну з переходом на омепразол – на 5,3 бала.

При аналізі витрат на різні варіанти антихелікобактерної та кислотосупресивної терапії ПВДК констатовано перевищення вартості лікування у I групі хворих, порівняно з II – в 1,3 раза (табл. 1). Однак при аналізі інших фармакоеконічних показників з'ясувалося, що витратна ефективність при курсовому лікуванні езомепразолом, амоксициліном, кларитроміцином і тинідазолом є у 1,5 раза нижчою (табл. 2), а корисність

Показник	I група	II група
Вартість 4-тижневого лікування (на 1 пацієнта), грн × кількість хворих	383×20=7660	304×20=6080
Додатково (АХБТ II лінії), грн × кількість пацієнтів (з відсутністю ерадикації)	261,5×2=523	261,5×7=1831
Додатково (ФЕГДС), грн × кількість хворих (з відсутністю ерадикації)	200×2=400	200×7=1400
Додатково (контроль ерадикації), грн × кількість пацієнтів	121×2=222	121×7=847
Додаткова консультація гастроентеролога, грн × кількість пацієнтів	200×2=400	200×7=1400
Разом, грн	9205	11 558

Показник	I група	II група
Загальні витрати, грн	9205	11 558
Індекс клінічної ефективності, бали	5,9	5,1
Витратна ефективність, грн/бал	1560	2266

Показник	I група	II група
Загальні витрати, грн	9205	11 558
Індекс клінічної ефективності, бали	5,9	5,1
Загальні витрати, грн	9205	11 558
Приріст якості життя, бали	6,1	5,3
Інтегральний показник ефективності лікування	6,0	5,2
Корисність витрат, грн/бал	1 534	2233

витрат – у 1,5 раза вищою, ніж при лікуванні омепразолом, кларитроміцином та амоксициліном (табл. 3). Антихелікобактерна активність другого лікувального комплексу не досягала значень, рекомендованих міжнародними угодами, і сприяла ерадикації *H. pylori* у 65% пацієнтів.

Переносимість 10-денної послідовної АХБТ розцінювали як «добру» 16 пацієнтів (80%), 3 хворих (15%) відмічали короткочасне порушення частоти й характеру випорожнень на початку застосування схеми, у одного хворого мала місце алергічна реакція у вигляді кропив'янки. Переносимість стандартної трьохкомпонентної схеми розцінювали як добру

12 пацієнтів (60%), 6 хворих (30%) відмічали порушення частоти й характеру випорожнень, 2 хворих скаржились на нудоту та гіркий присмак в роті.

### Висновки

У зв'язку з широким розповсюдженням *H. pylori*-асоційованих захворювань та зростанням резистентності хелікобактеріозу до стандартних антихелікобактерних комплексів проблема ефективності АХБТ є актуальною. Найкращі результати на сьогодні демонструють чотирьохкомпонентні схеми: 10-денна послідовна, одночасна та вісмутовмістка АХБТ.

Призначення 10-денної послідовної АХБТ із застосуванням езомепразолу, амоксициліну, кларитроміцину і тинідазолу у 90,0% випадків дозволяє досягти ерадикації *H. pylori* у хворих на ПВДК. Ефективність лікувального комплексу, який складається з омепразолу, кларитроміцину і амоксициліну, не досягає значень, рекомендованих міжнародними угодами.

Витратна вартість лікувального комплексу для проведення послідовної АХБТ, що складається з езомепразолу, амоксициліну, кларитроміцину і тинідазолу, на 30% перевищує витрати на омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Проте низька антихелікобактерна активність стандартної терапії, переважання корисності витрат на 50% при застосуванні послідовної АХБТ та краща її переносимість дають підстави рекомендувати послідовну схему до ширшого застосування при лікуванні *H. pylori*-асоційованих захворювань органів травлення.

### Перспективи подальших досліджень

У зв'язку зі зростанням резистентності *H. pylori*-інфекції до антихелікобактерної терапії потребують уточнення кларитроміцинрезистентності та ефективності схем АХБТ у різних регіонах України. Для досягнення максимальної ефективності терапії в поєднанні з якістю надання медичної допомоги доцільне проведення фармакоеконічного аналізу схем АХБТ при застосуванні подвійних доз ІПП та за умови додаткового включення пре- і пробіотичних препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.

### Новости

#### Підтверджена обратная связь между инфекцией *Helicobacter pylori* и риском развития пищевода Барретта

Пищевод Барретта (ПБ) как осложненная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) относится к предраковым заболеваниям, поскольку ассоциируется с высоким риском разви-



тия аденокарциномы пищевода. Причинные факторы перехода ГЭРБ в ПБ продолжают изучаться. Бактерии *Helicobacter pylori*, колонизирующие слизистую оболочку желудка, могут предотвращать развитие ПБ, а возможно и аденокарциномы, за счет угнетения кислотопродукции. Инфекция *H. pylori* вызывает воспаление и атрофию слизистой оболочки желудка, а у некоторых пациентов может приводить к повреждению париетальных клеток и снижению продукции соляной кислоты (Wang F., Xia P., Wu F. et al., 2008).

В некоторых систематических обзорах и метаанализах показана обратная связь между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ (Raghunath A., 2003; Cremonini F., 2003; Saad A.M., 2012), а также между *H. pylori* и ПБ (Fischbach L.A., 2012; Wang C., 2009; Rokkas T., 2007). Однако данные о защитных свойствах *H. pylori* при ГЭРБ противоречивы из-за гетерогенности исследований. Этот пробел доказательной базы попытались заполнить ученые США, которые провели исследование типа случай-контроль, чтобы ответить на вопросы: действительно ли наличие инфекции *H. pylori* ассоциируется с меньшим риском развития ПБ и какие гистологические изменения слизистой желудка могут объяснять эту взаимосвязь.

В исследование включили две сопоставимые по демографическим характеристикам группы амбулаторных пациентов в возрасте 50-80 лет, наблюдавшихся в клиниках первичного звена: с диагнозом ПБ (218 случаев) и контрольную (n=439). Всем участникам проводили эзофагогастродуоденоскопию с картированием слизистой оболочки желудка и биопсией. Ассоциация инфекции *H. pylori* и ПБ определялась методом логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). После учета таких факторов, как возраст и раса, ОШ для ассоциации *H. pylori* и ПБ в общей выборке составило 0,55 (95% ДИ 0,35-0,84). Это означает, что лица, инфицированные *H. pylori*, имели в среднем на 45% меньше шансов заболеть ПБ, чем неинфицированные. Обратная зависимость была сильнее у пациентов с атрофией слизистой оболочки тела желудка, а также у больных, которые принимали антисекреторные препараты чаще 1 раза в неделю: ОШ 0,28; 95% ДИ 0,15-0,50. У пациентов без этих факторов обратная зависимость ПБ от инфекции *H. pylori* не подтвердилась (ОШ 1,32; 95% ДИ 0,66-2,63).

Авторы исследования сделали вывод о том, что наличие инфекции *H. pylori* ассоциируется с меньшим риском развития ПБ, и этот протекторный эффект действительно можно связать со снижением кислотопродукции в желудке, так как данная ассоциация наблюдалась только у пациентов с атрофическим гастритом или принимавших антисекреторные препараты.

Fischbach L.A. et al. Am J Gastroenterol. 2014; 109 (3): 357-368

Підготував Дмитрій Молчанов



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

# Современные представления о неалкогольной жировой болезни печени

Сегодня принято считать, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным заболеванием, которое характеризуется макровезикулярным стеатозом печени, возникающим при отсутствии значительного потребления алкоголя. Впервые о НАЖБП заговорили после установления J. Ludwig и соавт. (1980) гистологической картины, идентичной алкогольному гепатиту при исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем. Дальнейшие клинические наблюдения показали, что выраженность НАЖБП варьирует аналогично алкогольному поражению – от незначительного стеатоза (неалкогольный стеатоз) до активного прогрессирующего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП). Для разделения этих вариантов патологии печени в названии новой нозологической формы было подчеркнуто отсутствие влияния алкоголя.

Исследования, проведенные с помощью магнитно-резонансной томографии, показывают, что примерно у 1/3 населения Европы обнаруживается стеатоз, в большинстве случаев – по причине НАЖБП. Развитие НАЖБП связано с присутствием метаболического синдрома, который характеризуется ожирением по центральному типу, гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. Более 80% пациентов с метаболическим синдромом имеют НАЖБП, и более 90% пациентов с НАЖБП резистентны к инсулину. НАСГ и ЦП встречаются примерно в 4% случаев. Частота НАЖБП напрямую связана со степенью ожирения. НАЖБП присутствует более чем у 80% пациентов с ИМТ более 35. Таким образом, НАЖБП – это печеночное проявление метаболического синдрома, которое стало широко распространенным в связи с увеличением частоты встречаемости ожирения среди населения.

## Патогенез

Резистентность к инсулину, характерный признак метаболического синдрома, считается причиной развития НАЖБП. На ранней стадии ожирения жировая ткань инфильтрируется макрофагами, которые продуцируют цитокины, преимущественно провоспалительного профиля, способствующие формированию резистентности к инсулину. Отличительным признаком этого профиля является высокий уровень фактора некроза опухолей (ФНО) и низкий уровень адипонектина. Эти медиаторы нарушают в жировой ткани супрессию липолиза, стимулируемую инсулином, и жирные кислоты поступают в кровеносное русло. Эти жирные кислоты поглощаются поперечно полосатыми мышцами, в которых они препятствуют усвоению глюкозы. Когда глюкоза накапливается в крови, поджелудочная железа реагирует на это повышенной выработкой инсулина для поддержания метаболического гомеостаза, в результате чего возникает гиперинсулинемия. Со временем способность клеток панкреатических островков поддерживать состояние гиперинсулинемии истощается, что приводит к развитию гипергликемии и сахарного диабета 2 типа.

Печень реагирует на это изменение метаболических условий несколькими путями, способствующими накоплению триглицеридов и развитию стеатоза. Усвоение свободных жирных кислот (СЖК) из кровотока формирует субстрат для повышения синтеза триглицеридов. Экспрессия энзимов, способствующих печеночному липогенезу *de novo*, частично контролируется транскрипционным фактором SREBP-1c. Инсулин стимулирует активность SREBP-1c на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Гиперинсулинемия, связанная с метаболическим синдромом, действующая через SREBP-1c, считается основной причиной повышения липогенеза *de novo* в патогенезе НАЖБП. Кроме того, может быть нарушен путь экспорта триглицеридов из гепатоцитов в ходе синтеза и секреции липопротеинов очень низкой плотности, богатых триглицеридами.

До сих пор неизвестно почему у некоторых пациентов медленное накопление жиров в печени трансформируется в стеатогепатит с воспалением, гибелью клеток и фиброзом. Окислительный стресс, ведущий к апоптозу, по всей видимости, играет важную роль в патогенезе НАЖБП. Потенциальными источниками окислительного стресса являются

митохондрии, микросомальный цитохром P450, пероксисомы и избыточное поступление железа. Митохондрии пациентов с НАЖБП заметно изменены и характеризуются снижением активности дыхательной цепи. Уровень Сур2Е1 при НАЖБП бывает повышен, что также вносит свой вклад в окислительный стресс вследствие выработки свободных радикалов и супероксидов.

СЖК также могут непосредственно вызывать апоптоз через активацию лизосомального пути, что ведет к повышенной выработке ФНО. Погибающие гепатоциты, в свою очередь, высвобождают медиаторы, вызывающие воспалительную реакцию и активацию звездчатых клеток печени (ЗКП). Определение роли ЗКП в модуляции внутривисцеральной противовоспалительной профиброзной среды, а также роли стволовых клеток печени в регенерации в ответ на повреждение являются задачами активно проводящихся в настоящее время исследований.

## Клиника и диагностика

Большинство пациентов с НАЖБП, включая пациентов с гепатитом, не имеют симптомов. Некоторые из них могут жаловаться на усталость или небольшой дискомфорт в верхнем правом квадранте живота. При физикальном осмотре может быть отмечена гепатомегалия, но часто размеры печени трудно оценить из-за ожирения. ЦП обычно развивается бессимптомно в течение многих лет и проявляется только, когда у пациента развивается желтуха и асцит.

НАЖБП в основном выявляется случайно при обнаружении повышенного уровня трансаминаз в ходе рутинных лабораторных исследований или обнаружении стеатоза во время визуализации органов брюшной полости. Около 70% пациентов со стойким повышением уровня АЛТ при отсутствии других явных причин имеют НАЖБП. Однако уровень трансаминаз может оставаться нормальным даже при наличии НАСГ и ЦП.

Диагноз НАЖБП может быть установлен предположительно у пациентов с признаками метаболического синдрома после выполнения УЗИ печени. При этом выделяют четыре основных УЗ-признака стеатоза печени: дистальное затухание эхо-сигнала; диффузную гиперэхогенность паренхимы печени (яркая печень); увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; нечеткость сосудистого рисунка. В то же время считают, что данные УЗИ могут считаться надежными, если стеатозом охвачено более одной трети всей печени.

Более специфический признак, обнаруживаемый при проведении КТ, заключается в ослаблении излучения при исследовании печени по сравнению с селезенкой (затухание селезенка-печень 10 единиц Хаунсфилда или более). Магнитно-резонансная спектроскопия является наиболее точным методом количественного определения стеатоза печени, но она также является самым дорогим методом. Биопсия печени, проведение которой не всегда оправдано, является единственным тестом, достоверно отличающим неалкогольный стеатоз от НАСГ, и является золотым стандартом оценки тяжести стеатоза и фиброза.

Гистологическая картина гепатоцита при НАЖБП характеризуется наличием одной или более крупных цитоплазматических вакуолей, которые оттесняют ядро к стенке клетки. При легкой форме заболевания может

быть поражено только несколько клеток из поля зрения, в тяжелой форме печень по структуре может напоминать жировую ткань.

Диагноз НАСГ устанавливается при наличии стеатоза одновременно с разнообразным сочетанием гликогеновых ядер, воспаления, баллонизации клеток и периделлюлярного фиброза. Присутствие телец Мэллори может быть связано с баллонизацией клеток, но обязательно необходимо для постановки диагноза. Воспаление обычно бывает диффузным и характеризуется смешанной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами. Недавно была опубликована утвержденная шкала оценки активности НАСГ в баллах, в которых оценка в 4 балла и более соотносится с присутствием активного НАСГ (табл. 1).

Фиброз печени при НАСГ изначально бывает периделлюлярным и периделлюлярным и прогрессирует в мостовидную форму, соединяющую центральные вены с портальными венами, и, в конечном итоге, переходит в ЦП. У детей и пациентов с ожирением более выражен перипортальный фиброз.

У пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП, которые употребляют алкоголь, повреждение печени трудно отнести к какой-либо одной причине. Однако относительный вклад метаболического синдрома и алкоголя часто можно оценить на основании клинических, лабораторных и биопсийных критериев, как показано в таблице 2.

## Лечение

Общепринятой схемы лечения НАЖБП нет. Поскольку ожирение и инсулинорезистентность – главные факторы развития НАЖБП, основной задачей немедикаментозной терапии является повышение чувствительности периферических тканей, в первую очередь скелетных мышц, к инсулину посредством диеты и увеличения физической нагрузки.

Для пациентов с ИМТ >30, в частности, с такими осложнениями как сонное апное,

Таблица 1. Баллы активности НАСГ (БАН)	
Параметр	Баллы
<b>Стеатоз</b>	
<5%	0
5-33%	1
34-66%	2
>66%	3
<b>Лобулярное воспаление</b>	
Отсутствие очагов	0
<2 очагов на 200 x поле	1
2-4 очагов на 200 x поле	2
>4 очагов на 200 x поле	3
<b>Баллонизация цитоплазмы</b>	
Отсутствует	0
Незначительна	1
Выражена	2
<b>Активный НАСГ обычно наблюдается при БАН &gt;4</b>	

Таблица 2. Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени (АБП) и НАЖБП		
Параметр	АБП	НАЖБП
Анамнез по алкоголю	+++	-
АСТ/АЛТ >2	+++	-
АСТ/АЛТ >1	+	+++
Тельца Мэллори	много	несколько
Ядро гликогена	несколько	часто
Холестаз	присутствует	присутствует
Повреждение центральной вены	присутствует	редко



М.Б. Щербинина

можно рассматривать возможность проведения фармакологического лечения, направленного на уменьшение массы тела. Для пациентов с ИМТ >30, особенно с сахарным диабетом, бариатрическая хирургия предлагает наилучшую возможность коррекции повышенной массы тела и резистентности к инсулину, а также может привести к регрессу НАЖБП. Настоятельно рекомендуется соблюдать осторожность в проведении таких операций у пациентов с подтвержденным ЦП, так как это может спровоцировать развитие печеночной недостаточности.

Несмотря на то что в литературе появляются данные о том, что употребление алкоголя в небольших количествах может снизить риск НАЖБП, пациентам следует воздерживаться от приема алкоголя.

Учитывая наличие инсулинорезистентности при НАЖБП, применяются метформин и другие препараты, способные влиять на этот показатель. Так, в настоящее время проводится несколько контролируемых исследований по изучению эффективности при НАЖБП тиазолидинонов, которые выступают как агонисты PPAR $\gamma$  и снижают инсулинорезистентность. Пилотные исследования показали эффективность тиазолидионов второй генерации (розиглитазона, пиоглиитазона) в повышении чувствительности к инсулину, улучшении биохимических и гистологических показателей.

Поскольку при НАЖБП дислипидемия и гипертриглицеридемия отмечаются с частотой до 80%, изучалась эффективность препаратов, улучшающих липидный спектр. Однако применение клофибрат в течение года не выявило какого-либо эффекта на печеночные пробы и гистологические данные печени. Данных об эффективности статинов при НАЖБП пока недостаточно. В то же время важно подчеркнуть, что применение статинов у пациентов с НАЖБП не повышает риск статининдуцированной идиосинкратической гепатотоксичности, а также не повышает риск и выраженность стеатоза и повышения печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

Традиционно в лечении НАЖБП используются препараты с гепатопротекторным и антиоксидантным эффектом: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, альфа-липоевая кислота, витамин Е, витамин С, S-адметионин, L-орнитин-L-аспарат, растительные гепатопротекторы и др. К сожалению, эффективность перечисленных средств в лечении НАЖБП не доказана.

У пациентов с НАЖБП среднесрочный прогноз продолжительности жизни составляет до 10 лет. Однако при НАСГ как минимум в 20% случаев развивается ЦП. Когда ЦП прогрессирует, степень стеатоза часто снижается, и признаки стеатогепатита могут исчезнуть. Таким образом, многие случаи квалифицированные, в частности криптогенный ЦП, возможно, представляют собой конечную стадию НАЖБП. В настоящее время НАЖБП и криптогенный ЦП являются причиной одного из семи направлений на пересадку печени. После трансплантации почти во всех случаях стеатоз печени рецидивирует и у многих пациентов развивается стеатогепатит. Хотя у большинства пациентов функция трансплантата через 5-10 лет последующего наблюдения сохраняется, у некоторых пациентов после пересадки печени быстро развивается ЦП.



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

Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному.  
Б.Е. Вотчал

На сегодняшний день принципы медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), как и любого другого заболевания, строятся на основе доказательной медицины. Новый «век лекарств», богатый различными методами получения лекарственных веществ, позволяет выбирать для использования только те препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз) и безопасность которых доказаны в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Лишь при отсутствии подобных исследований в расчет принимаются результаты фармакокинетических исследований.

С постепенным увеличением возраста населения промышленно развитых стран ХСН становится одной из весомых составляющих заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. Это заболевание представляет собой серьезную медико-социальную и финансовую проблему. ХСН страдает почти 1,5–2% всего населения земного шара, заболеваемость ею составляет 5–10 случаев на 1000 человек ежегодно.

**!** В настоящее время для лечения ХСН применяется большая группа препаратов. Комбинированное применение лекарственных средств (ЛС) связано с наличием у больного нескольких заболеваний и/или недостаточной эффективностью ЛС в виде монотерапии. При комбинированном лечении возникают взаимодействия ЛС. Обезвреживание и выведение препаратов и их метаболитов ложится тяжелым грузом на основной орган, обеспечивающий процессы детоксикации и метаболизма лекарственных веществ – печень, которая у пациентов с ХСН и без того претерпевает функциональные и структурные изменения. Поэтому немаловажной является оценка ее функционального состояния еще до начала какой-либо терапии.

С одной стороны, выбор таких препаратов, как β-адреноблокаторы (БАБ), селективные антагонисты ионов кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), для лечения пациентов с уже имеющимся заболеванием печени на фоне ХСН особенно сложен, поскольку большинство из них метаболизируются в печени. С другой стороны, необходимо помнить, что больной ХСН – это, как правило, «возрастной» пациент с полиорганной недостаточностью и поэтому совершенно очевидно, что назначение пяти и более ЛС повышает частоту лекарственных взаимодействий не менее чем на 50%. Отмечено, что полифармакотерапия имеет место примерно у 56% больных в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет. Два основных

механизма лежат в основе большинства лекарственных взаимодействий – фармакодинамика и фармакокинетика ЛС.

Европейские исследования EUROASPIRE I и II, IMPROVEMENT HF, Euroheart Survey демонстрируют явную полипрагмазию в лечении больных ХСН, которым назначается шесть (максимум 14) различных ЛС. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭПОХА показывают, что при переходе на амбулаторный этап терапии большинство пациентов с ХСН получают в среднем от двух до четырех ЛС. В этой связи формирование отношения к назначению необходимых ЛС должно подразумевать как разумное уменьшение их количества, так и учет лекарственного взаимодействия препаратов для лечения больных с заболеваниями печени и ХСН.

Рекомендуя пациенту терапию, врач должен учитывать механизм биотрансформации ЛС, используемых при лечении больных с заболеваниями печени и ХСН, оценить пользу и риск, а также ожидаемые побочные эффекты, так как у этой категории пациентов вероятность формирования лекарственного повреждения печени (ЛПП) достаточно велика.

## Возможные механизмы ЛПП у пациентов с заболеваниями печени и ХСН

Метаболизм лекарственных препаратов в печени зависит от их способности связываться с белками плазмы, скорости печеночного кровотока, активности микросомального окисления в печени. Снижение печеночного кровотока, чаще наблюдаемое при фиброзе, циррозе печени (ЦП) и/или сердечной недостаточности, очевидно, изменяет метаболизм ЛС. Нарушение способности ЛС связываться с белками плазмы происходит при изменении синтеза белков, которое приводит к ограничению доставки препаратов в гепатоциты, где и происходит их метаболизм. Именно это обстоятельство лежит в основе повышения риска развития различных лекарственных осложнений. Этим, к примеру, можно объяснить быстро развивающуюся передозировку сердечных гликозидов на фоне сердечной недостаточности и ЦП. БАБ (например, пропранолол) снижают печеночный кровоток, который и без того нарушен при ХСН, и оказывают сходное влияние на метаболизм других лекарств в печени.

Среди факторов, определяющих вероятность наступления лекарственных взаимодействий, следует указать на генетическую предрасположенность (ферментопатии относительно метаболизма отдельных препаратов), пожилой возраст, женский пол (в том числе беременность), наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническое

злоупотребление алкоголем, а также взаимодействие одновременно применяемых ЛС различных групп, дозу и длительность приема препарата(ов), предшествующую лекарственную терапию и ее влияние на функциональное состояние печени.

Систематический, длительный прием пациентами с ХСН ЛС может привести к различным формам ЛПП. Так, явления стеатоза/стеатогепатита могут быть вызваны приемом амиодарона, нифедипина, дилтиазема, ацетилсалициловой кислоты. И это далеко не полный список, так как фармация представляет все новые и новые препараты для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые требуют дальнейшего изучения. Фиброзные изменения в печени могут возникать при любом типе повреждения печеночной паренхимы, связанном с приемом ЛС.

Метаболизм ЛС в печени протекает с участием монооксигеназ, цитохрома С-редуктазы, цитохрома Р450. В результате окислительных реакций происходит образование полярных групп и метаболитов, которые соединяются с различными субстратами (глюкуронизация, конъюгация чужеродных соединений с глутатионом, N-ацетилирование). Важная роль в окислительных процессах принадлежит цитохрому Р450, количество которого увеличивается при приеме ЛС и уменьшается при заболеваниях печени. В этой связи, назначая комбинированную терапию при ХСН, важно обращать внимание на возможный высокий риск лекарственных взаимодействий, в том числе на основании изменения функции цитохрома Р450 у пациентов с патологией печени при ХСН.

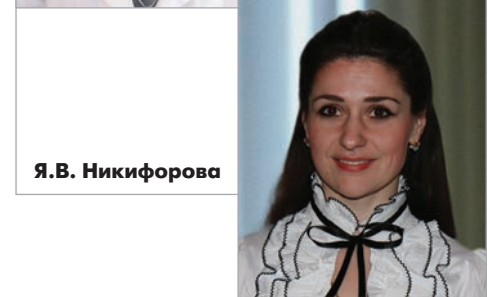
Изофермент СYP3A4 – один из наиболее важных в организме человека. Около 60% подвергающихся окислению ЛС проходит биотрансформацию с участием этой ферментной системы. Лекарственные взаимодействия с участием СYP3A4 для препаратов, используемых при лечении ХСН, можно представить следующим образом. Субстраты: биодоступность <10% (ловастатин, симвастатин), биодоступность 10–30% (аторвастатин, фелодипин), биодоступность 30–70% (амиодарон, лосартан, дилтиазем, нифедипин, силденафил), биодоступность >70% (амлодипин, дексаметазон, хинидин); индукторы: дексаметазон; ингибиторы: амиодарон.

Наиболее часто назначаемые ЛС при терапии ХСН потенциально взаимодействуют с участием изофермента СYP2D6, среди них много БАБ. Субстратами являются метопролол и тимолол, индукторы не известны, а ингибиторы – амиодарон, хинидин.

Лекарственные взаимодействия с участием СYP2C9 также играют важную роль. Несмотря на то что семейство



Е.В. Колесникова



Я.В. Никифорова

этих ферментов ответственно за метаболизм намного меньшего числа лекарственных препаратов, чем например, СYP3A4 и СYP2D6, СYP2C9 играет существенную роль, поскольку опосредует метаболизм антикоагулянтного препарата варфарина. Помимо варфарина, субстратами являются ирбесартан, лосартан, кандесартан, ингибиторами – амиодарон, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин.

Учитывая снижение активности этих ферментов у больных с патологией печени при ХСН, выбор ЛС сводится к преимущественному выбору препаратов с внепеченочным метаболизмом либо имеющих двойной путь элиминации.

Еще одним механизмом формирования ЛПП является формирование иммунной гепатотоксичности, которой подвержены наиболее часто пациенты с заболеванием печени и ХСН. У такой категории больных существует риск повреждения гепатоцитов, который даже не зависит от метаболизма ЛС. Объясняется это тем, что ЛС и его метаболиты могут оказаться гаптенном для белков клеток печени и вызвать иммунное повреждение, в котором принимают активное участие ферменты. На мембране гепатоцитов несколько ферментов Р450, индукция которых приводит к образованию специфических антител и, соответственно, к иммунному повреждению гепатоцита. В частности, идиосинкразия к диуретикам сопровождается появлением аутоантител, которые взаимодействуют с микросомами печени и почек.

## Изменения печени при ХСН

**!** Следует подчеркнуть, что у любого пациента с ХСН наблюдается поражение печени различной степени выраженности, даже без учета влияния ЛС, которые употребляет больной.

Застойная печень наблюдается при ХСН, которая является частым осложнением всех органических болезней сердца (пороки, гипертоническая и коронарная болезни, констриктивный перикардит, миокардиты, инфекционные



эндокардиты, фиброэластоз, миксома и др.). Увеличению печени при ХСН способствует замедление кровотока в периферических отделах кровеносного русла. Печень также увеличивается за счет усиления продукции эритроцитов в условиях гипоксии костного мозга и увеличения массы циркулирующей крови. При прогрессировании ХСН и после длительного застоя крови в печени развиваются необратимые морфологические изменения – дистрофия печеночных клеток, набухание мезенхимальной ткани с ее индурацией, диффузное развитие соединительной ткани с рубцеванием («мускатная» печень), что и приводит к изменению биотрансформации ЛС с печеночным метаболизмом. У пациентов с ХСН возможно развитие пассивного венозного застоя, гипоксемических некрозов, фиброза печени и в редких случаях – кардиального ЦП. В основе поражения печени при изолированной левожелудочковой недостаточности у больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком, лежит уменьшение минутного объема крови. Наиболее часто застойная печень развивается при структурно-функциональных изменениях правого желудочка (ПЖ) сердца. Особая ранимость печени при недостаточности ПЖ сердца объясняется тем, что печень является ближайшим к сердцу резервуаром, способным депонировать большое количество крови и тем самым значительно облегчать работу ПЖ сердца. При сердечной недостаточности депонируемая в печени кровь может составлять до 70% массы органа (в норме около 35%). Повышение давления в правом предсердии непосредственно распространяется на нижнюю полую вену, подпеченочные вены, синусоиды и систему воротной вены, приводя к относительному снижению артериального кровоснабжения печени пропорционально уменьшению минутного объема крови, гипоксии и ишемическим некрозам гепатоцитов. Портальная гипертензия при застойной сердечной недостаточности имеет свои особенности. В пунктатах печени при ХСН наиболее часто находят признаки хронического венозного застоя: расширение и переполнение кровью сублобулярных вен, центральных вен и прилежащих к ним синусоидов, расширение пространств Диссе, атрофию гепатоцитов и центрлобулярные некрозы, часто в сочетании с жировой дистрофией. При лапароскопии печень увеличена, край закруглен, капсула утолщена, поверхность печени имеет характерный вид «мускатного ореха» с наличием темно-красных и коричнево-желтых участков («мускатная печень»). Поэтому проблема лечения пациентов с ХСН и печеночной патологией достаточно сложна, так как требует адекватного подбора терапии, учета метаболических изменений, даже независимо от наличия сопутствующих заболеваний печени.

**Ингибиторы АПФ**

В таблице приведены контролируемые исследования ИАПФ, в которых подтверждена эффективность этого класса препаратов в лечении и профилактике ХСН.

Максимальной степенью доказательств в лечении ХСН всех стадий обладают только классические ИАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения, – эналаприл и каптоприл (класс I, уровень доказательств А).

категории соответственно уровню доказательств.

1. Основные – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), БАБ, антагонисты рецепторов альдостерона (АА), диуретики, гликозиды, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), для которых доказано влияние на клинику, качество жизни, прогноз ХСН (уровень доказательств А).

2. Дополнительные – статины (только при ишемической болезни сердца), антикоагулянты (эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения, уровень доказательств В).

3. Вспомогательные – периферические вазодилататоры, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), антиаритмики, ацетилсалициловая кислота (АСК) + инотропные средства. Их влияние на прогноз ХСН не известно, применение определяется клиникой заболевания, уровень доказательств С.

### Ингибиторы АПФ

В таблице приведены контролируемые исследования ИАПФ, в которых подтверждена эффективность этого класса препаратов в лечении и профилактике ХСН.

Максимальной степенью доказательств в лечении ХСН всех стадий обладают только классические ИАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения, – эналаприл и каптоприл (класс I, уровень доказательств А).

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК (начальная ХСН)	II ФК (клинически выраженная ХСН)	III-IV ФК (тяжелая ХСН)
Эналаприл	–	SOLVD prev	SOLVD treat, V-HeFT II, RESOLVD	CONSENSUS
Каптоприл	SAVE, VALIANT, OPTIMAAL	Munich MHF	Captopril-Degoxin, ELITE-II, САДКО-ХСН	–
Фозиноприл	FAMIS	–	FEST, SHF	–
Периндоприл	PROGRESS, EUROPA	–	PEP-CHF	–
Лизиноприл	GISSI-3	–	ATLAS	–

ФК – функциональный класс по NYHA.

Отдавая предпочтение в терапии ХСН этим препаратам, необходимо помнить о возможных побочных эффектах, таких как развитие печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярного или холестатического гепатита, гепатонекроза. Именно поэтому пациентам с ХСН и уже имеющейся патологией печени данные препараты следует назначать с осторожностью, учитывая клинико-биохимические показатели и путь лекарственной биотрансформации в каждом конкретном случае.

Принимая во внимание тот факт, что печень – основное место биотрансформации неактивных ИАПФ в активные диацидные метаболиты, не лишним будет напомнить о существовании классификации, которая учитывает данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях ИАПФ, что помогает в клинической практике сделать правильный выбор ЛС. Так, монопрепараты ИАПФ классифицируют по фармакокинетике. I класс – липофильные активные вещества: каптоприл; II класс – липофильные пролекарства: ПА – метаболиты выводятся в основном почками: эналаприл, квинаприл, периндоприл, ПВ – метаболиты выводятся через почки и с желчью (двойной путь элиминации): фозиноприл, рамиприл, мозексиприл; ПС – метаболиты выводятся в основном печенью: спираприл, трандолаприл; III класс – гидрофильные активные вещества: лизиноприл.

Приоритет использования лизиноприла для лечения ХСН на фоне заболеваний печени исходя из пути его метаболизма очевиден. Его терапевтическая эффективность доказана в исследовании GISSI-3 у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, а также в исследовании ATLAS у пациентов с ХСН. В частности, сравнивалась эффективность разных доз ИАПФ по влиянию на толерантность к нагрузкам и на величину фракции выброса, при этом лизиноприл не уступал каптоприлу.

Несмотря на способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций как в сочетании с сердечными гликозидами, так и без них, у больных с нарушениями функции печени возможно уменьшение скорости гидролиза фозиноприла. Общей клиренс фозиноприлата из организма таких пациентов примерно вдвое ниже, чем у больных с нормальной функцией печени. Этот факт необходимо помнить при назначении препарата пациентам с патологией печени при ХСН, учитывая риск развития лекарственного гепатита, холестатической желтухи.

Что касается лекарственных взаимодействий, то результаты проспективных исследований свидетельствуют о негативном взаимодействии ИАПФ и АСК при ХСН как на фоне патологии

печени, так и у больных без печеночной патологии.

Большинство представителей этого класса после попадания в организм конвертируются эстеразами в активную форму и элиминируются в неизменном виде. В этой связи такие ЛС, как эналаприл, фозиноприл, рамиприл, квинаприл, лизиноприл, считаются относительно безопасными препаратами.

Липофильные ИАПФ (каптоприл) обладают самостоятельной фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции. Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения. У лиц с патологией печени оба эти процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее. Соответственно, при лечении ХСН с учетом имеющейся патологии печени у таких пациентов препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее. В этом случае предпочтительнее все же использовать гидрофильные ИАПФ.

### Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА представляют собой одни из наиболее безопасных в отношении развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Несмотря на то что в метаболизме некоторых из них определена (чаще – несущественную) роль играют ферменты цитохрома P450, ни для одного из препаратов этого класса, за исключением телмисартана, не описано клинических проявлений нежелательных лекарственных взаимодействий.

БРА в зависимости от наличия активного метаболита разделяются на пролекарства (лосартан, кандесартан, тазосартан), которые становятся активными после метаболических превращений в печени, и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан), обладающие фармакологической активностью.

Телмисартан элиминируется с желчью посредством связывания с гликопротеином Р, повышает пиковую и наименьшую концентрацию дигоксина в плазме на 49 и 20% соответственно. Поэтому при назначении комбинации дигоксин-телмисартан необходим тщательный мониторинг при подборе дозы и времени отмены препаратов, с целью предупреждения развития идиосинкразии – реакции иммунной гепатотоксичности.

Очевидно, что при лечении пациентов с патологией печени и ХСН предпочтение следует отдавать активным БРА, которые выводятся в неизменном виде. Данные препараты практически не влияют на активность печеночного цитохрома P450, что определяет низкий риск взаимодействия их с другими препаратами. При патологии печени лечение больных АГ и ХСН препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму, следует проводить с осторожностью. Это связано с тем, что данные препараты могут находиться в крови пациентов более продолжительное время, что может способствовать развитию побочных явлений.

### Бета-адреноблокаторы

Рациональным обоснованием к применению БАБ в лечении ХСН является блокада симпатoadrenalной системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов. Использование БАБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности.

Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции  $\beta_1$ -рецепторов, поэтому применение  $\beta_1$ -селективных БАБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. При этом имеются доказательства того, что использование БАБ с дополнительными свойствами, например  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ -блокатора карведилола, может быть более эффективным за счет вазодилатирующих свойств (уровень доказательств С).

Карведилол эффективно снижает уровень триглицеридов, холестерина, проатерогенных липопротеинов низкой плотности в крови и повышает содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, при этом толерантность к глюкозе под влиянием карведилола не изменяется, что дает основания его применения у больных ХСН и заболеваниями печени при дислипидемиях.

Продолжение на стр. 36.



Е.В. Колесникова, д.м.н., Я.В. Никифорова, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

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

Продолжение. Начало на стр. 34.

Метаболизм БАБ осуществляется в печени путем гидроксирования и конъюгирования. Метаболиты экскретируются почками после превращения в водорастворимые вещества. У больных ЦП со сниженным печеночным кровотоком и печеночноклеточной недостаточностью данные препараты способны к кумуляции в организме, так как они находятся в крови более продолжительное время из-за уменьшения активности печеночных ферментов, обуславливая большую частоту побочных эффектов. По этой же причине разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшать для лиц со сниженным печеночным кровотоком (то есть для больных ХСН или ЦП, а также пациентов пожилого возраста).

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью (30-70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно незначительно (0-20%) метаболизируются в печени, а следовательно, не требуют изменения дозы и поэтому могут использоваться для лечения больных АГ + ХСН на фоне патологии печени. В случае же применения метопролола большим ЦП необходимо снижать дозу препарата во избежание кумулятивных эффектов и связанных с ним побочных эффектов, тогда как использование гидрофильного атенолола коррекции дозы не требует.

Некоторые препараты растворяются как в жирах, так и в воде (ацебутолол, биспролол, пиндолол) и имеют два пути элиминации – печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Такой сбалансированный клиренс данных БАБ обуславливает безопасность при лечении больных АГ и ХСН с сопутствующей патологией печени и низкую вероятность их взаимодействия с препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени. Преимуществом у пациентов ХСН в сочетании с патологией гепатобилиарной системы является назначение гидрофильных БАБ.

Относительно лекарственных взаимодействий: метопролол и тимолол инактивируются СYP2D6. Атенолол как БАБ, не метаболизирующийся цитохромами и выводимый из организма неизменным, может являться альтернативой метопрололу и тимололу, если есть опасения лекарственных взаимодействий.

### Антагонисты альдостерона

С середины 60-х годов XX века, на протяжении почти 40 лет спиронолактон успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН и заболеваний печени как калийсберегающий диуретик. Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками. Именно в качестве надежного «партнера» тиазидных диуретиков (ТД), а также петлевых диуретиков (ПД) следует

рассматривать назначение спиронолактона. В период достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН III-IV функционального класса, ФК) применение спиронолактона абсолютно необходимо. И можно не бояться сочетания его высоких доз с ИАПФ или АА, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез.

В исследовании RALES было показано, что назначение в среднем 12,5-50 мг спиронолактона в дополнение к ИАПФ и БАБ позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации ХСН. На сегодня именно сочетание трех нейрогормональных модуляторов ИАПФ, БАБ и АА является наиболее рациональной схемой лечения больных тяжелой ХСН. Несмотря на необходимость контроля их использования, АА по праву занимают место в списке шести основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН. По результатам исследований EPHESUS и RALES, различий в выраженности эффектов АА у больных ХСН разного пола не выявлено (уровень доказательств С).

Спиронолактон метаболизируется в печени, а значит, относится к препаратам, биотрансформация которых меняется у пациентов с патологией печени на фоне ХСН. Относительно лекарственного взаимодействия следует учитывать следующее: спиронолактон потенцирует действие ТД и ПД, при совместном назначении с нимодипином может вызывать опасное снижение артериального давления, уменьшает эффект антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина), увеличивает время полувыведения дигоксина (возможное усиление интоксикации дигоксином), усиливает метаболизм АСК в печени. При применении спиронолактона отмечены единичные случаи развития лекарственного гепатита.

При декомпенсированном ЦП и у пациентов пожилого возраста препарат следует назначать с осторожностью. На фоне применения спиронолактона не следует использовать препараты, содержащие калий, а также другие диуретические средства, вызывающие задержку калия в организме. При одновременном применении с кандесартаном, лосартаном, эпросартаном возникает риск развития гиперкалиемии. При использовании спиронолактона в комбинации с другими диуретическими или антигипертензивными средствами дозу последних рекомендуется уменьшить.

Важно учитывать, что при одновременном применении с антигипертензивными препаратами потенцируется гипотензивное действие спиронолактона. При одновременном применении с ИАПФ возможно развитие гиперкалиемии (в большей степени касается пациентов с нарушениями функции почек), так как ИАПФ уменьшают содержание альдостерона, что приводит к задержке калия в организме на фоне ограничения выведения калия. При комбинированном использовании

уменьшается гипопротромбемический эффект пероральных антикоагулянтов. При одновременном применении с дигитоксином возможно как усиление, так и уменьшение эффектов дигитоксина. При одновременном использовании спиронолактон ингибирует экскрецию дигоксина почками и, вероятно, уменьшает его объем распределения. Это может вызывать повышенные концентрации дигоксина в плазме крови, вследствие чего может возникнуть необходимость уменьшения как насыщающей, так и поддерживающей дозы последнего.

### Диуретики

Рекомендации украинских и европейских экспертов характеризуют диуретики как один из базисных классов препаратов в лечении ХСН. Основным показанием для их назначения является наличие признаков задержки жидкости в организме (или угрозы такой задержки).

При использовании диуретической терапии у больных с отечным синдромом на фоне ХСН при патологии печени (чаще фиброзе или ЦП) имеются свои особенности. В начале лечения назначаются минимально-эффективные дозы диуретиков, затем их дозировка титруется с постепенным повышением дозы до достижения желаемого эффекта, а при недостаточном диуретическом эффекте целесообразно добавление диуретиков другой группы. Важно помнить, что при заболеваниях печени, независимо от этиологии, крайне нежелательно быстрое прекращение длительной диуретической терапии ввиду риска развития синдрома «рикошета». Необходимы контроль уровней диуреза, массы тела, АД, ЧСС, электролитов крови, в ряде случаев – уровней гормонов (ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина).

Тактика использования диуретиков у больных с начальными вариантами формирования асцита и умеренного асцита заключается в небольшом снижении уровней диуреза, натрийуреза, концентрации натрия в моче. Диуретиками выбора в такой ситуации являются спиронолактон (вследствие вторичного гиперальдостеронизма) в дозах 50-200 мг/сут, при необходимости добавляются небольшие дозы ТД (гидрохлортиазид) или ПД (фуросемид, торасемид). Следует отметить, что применение торасемида (как являющегося ПД, так и обладающего свойствами АА) в этом случае может быть более предпочтительным по сравнению с фуросемидом (который не обладает эффектами на рецепторы альдостерона).

При использовании ТД наблюдается ряд клинически значимых взаимодействий с другими ЛС. В частности, отмечена способность нестероидных противовоспалительных средств снижать тиазидов путем задержки натрия в организме. ТД могут увеличивать содержание липидов в плазме крови, особенно общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности

(примерно на 5-7% в первый год терапии). Это существенно сужает круг использования ТД в лечении ХСН на фоне патологии печени; в этом случае применение хлорталидона является более оправданным.

На сегодняшний день торасемид – самый эффективный и безопасный ПД, используемый в терапии ХСН, качественно влияющий на прогноз заболевания. Согласно Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) он является диуретическим препаратом первого выбора в лечении больных ХСН. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид, обладает лучшей и предсказуемой всасываемостью по сравнению с фуросемидом. Причем его биодоступность не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида. Биодоступность торасемида составляет 79-91%, что значительно выше биодоступности фуросемида (53%). Метаболизм в печени составляет 80%. В дозах 2,5-5,0 мг торасемид не оказывает существенного влияния на показатели углеводного и липидного обмена, а также электролитный баланс, что дает возможность его назначения у больных ХСН на фоне патологии печени, которые требуют мониторинга обменных нарушений.

### Сердечные гликозиды

Препараты этой группы не улучшают прогноза пациентов с ХСН и не замедляют прогрессирования болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни и снижают потребность в госпитализации из-за обострения декомпенсации (класс I, уровень доказательств А).

Основным препаратом из группы сердечных гликозидов для лечения ХСН является дигоксин. Это лекарственное средство экскретируется в неизменном виде почками и желчью. Несколько клинических исследований показали повышение уровня дигоксина в плазме на 50-300%, связанное с сопутствующим назначением ингибиторов гликопротеина Р. Среди таких препаратов – часто используемые в кардиологии амиодарон, верапамил и хинидин. Лекарственные взаимодействия могут быть следствием угнетения опосредованного гликопротеином Р выведения дигоксина через ЖКТ и/или системной элиминации через почки/с желчью. При одновременном применении дигоксина с ТД и ПД, глюкокортикоидами уменьшается содержание калия в плазме крови, повышается чувствительность к дигоксину и усиливается риск развития гликозидной интоксикации. При одновременном применении дигоксина с хинидином, пропafenом, амиодароном, верапамилом замедляется выведение дигоксина из организма и повышается его концентрация в плазме крови. Результатом накопления дигоксина в организме могут быть симптомы дигиталисной интоксикации. У пациентов с изменениями в печени при ХСН дигоксин должен применяться в малых дозах: до 250 мкг/сут (для больных с массой тела более 85 кг до 375 мкг/сут), а для пожилых пациентов суточная доза должна быть снижена до 62,5-125 мкг (1/4-1/2 таблетки).

### Эфиры омега-3 ПНЖК

В европейской популяции величина индекса омега-3 ПНЖК колеблется в диапазоне 3-4%, что в три раза меньше, чем в Японии. Но и риск внезапной смерти среди практически здоровых



лиц в Европе на порядок выше, чем у японцев. Поэтому попытка повышения этого индекса путем приема эфиром омега-3 ПНЖК внутрь теоретически может приводить к снижению риска внезапной смерти. В экспериментальных исследованиях были определены множественные механизмы антиаритмического действия омега-3 ПНЖК. Причем эти положительные эффекты характерны только для омега-3 ПНЖК, в то время как омега-6 ПНЖК и полиненасыщенные жирные кислоты обладают негативным, в том числе проаритмическим эффектом. Разные жирные кислоты конкурируют за попадание в мембрану клеток, и суммарный эффект препаратов на основе рыбьего жира, как правило, неспецифический. Поэтому применение смеси разных типов жирных кислот (рыбные блюда, рыбий жир, биодобавки) обладает непредсказуемым действием. Препараты омега-3 ПНЖК необходимо с осторожностью применять при выраженных нарушениях функции печени, совместно с фибратами и пероральными антикоагулянтами. При эндогенной гипертриглицеридемии омега-3 ПНЖК используются в качестве дополнения к диете при ее недостаточной эффективности: тип IV (в качестве монотерапии); типы IIb/III (в комбинации со статинами – в случае, когда концентрация триглицеридов остается высокой).

#### Статины

Набирающие все большую популярность статины характеризуются низкими и очень низкими показателями биодоступности (менее 10% – ловастатин и симвастатин, 10-30% – аторвастатин и флувастатин). Описано 10-20-кратное повышение концентрации в крови ловастатина и симвастатина вследствие лекарственного взаимодействия препаратов с ингибиторами СУР3А4. Уровень аторвастатина, обладающего более высокой биодоступностью, повышается в меньшей степени – в 2-4 раза. В отличие от указанных препаратов правастатин минимально метаболизируется СУР3А4, серьезные лекарственные взаимодействия с его участием маловероятны. Флувастатин метаболизируется СУР2С9 и также может быть альтернативой у пациентов, получающих ингибиторы СУР3А4.

До 2007 г. вопрос об эффективности применения статинов в лечении ХСН оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай-контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией.

В клинической практике у больных с ишемической этиологией ХСН рекомендуется применение розувастатина. В первые три месяца лечения статинами больных ХСН и заболеваниями печени требуется регулярный контроль уровней печеночных трансаминаз, а также креатинфосфокиназы (КФК). При повышении уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы более чем в 3 раза от исходных или КФК в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прекратить до выяснения причины, ее вызвавшей. У больных с ХСН IIb-III стадии, особенно при развитии кардиального ЦП, уровень ХС может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза. В этих

случаях (при уровне общего ХС менее 3,2 ммоль/л) от назначения статинов необходимо воздержаться.

#### Антикоагулянты

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином) по 40 мг/сут в течение двух недель. При этом риск тромбозов и эмболий снижается на 60% в течение 4-месячного наблюдения. Аналогичные сведения имеются и для дальтепарина, хотя процент снижения осложнений значительно ниже.

Метаболизм дальтепарина, эноксапарина натрия происходит в печени путем десульфатации и/или деполимеризации с образованием разновидностей гепарина низкой молекулярной массы с существенно более низким биологическим потенциалом. Поэтому необходима оценка соотношения «эффективность/безопасность» для лечения пациентов с печеночной патологией на фоне ХСН либо при сопутствующих заболеваниях печени.

Для лечения больных с фибрилляцией предсердий и повышенным риском развития тромбоемболий оральные непрямые антикоагулянты (аценокумарол, варфарин) обязательны. Из всех лекарственных взаимодействий с участием СУР2С9 наиболее клиническое значение имеет изменение метаболизма орального антикоагулянта варфарина, применяемого для профилактики системных и легочных эмболий. В среднем суточная доза препарата составляет около 5 мг, однако ситуацию осложняет то, что варфарин относится к препаратам с узким терапевтическим интервалом. Это значит, что небольшое увеличение его дозы приводит к значительному увеличению эффекта.

Непрямые антикоагулянты при ХСН не могут быть заменены антитромботическими средствами (АСК, клопидогрелем или их комбинацией), так как эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация АСК с клопидогрелем не отличается от варфарина (уровень доказательств А).

**!** Варфарин с осторожностью должен быть рекомендован пациентам даже с минимальным проявлением нарушения белковосинтетической функции печени, что является непременным спутником ХСН, так как снижение его метаболизма в печени и уменьшение синтеза факторов свертывания крови могут привести к чрезмерному эффекту варфарина, увеличивая риск кровотечения. Подобный механизм наблюдается и у больных с декомпенсированной ХСН на фоне снижения скорости печеночного кровотока и увеличения фиброза печени.

#### Блокаторы медленных кальцевых каналов

Общее свойство БМКК – липофильность, объясняющая их хорошую всасываемость (90-100%) в ЖКТ, и единственный путь их элиминации из организма – метаболизм в печени. В печени БМКК полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ. Этими общими фармакокинетическими свойствами БМКК объясняется замедление их выведения из организма с возрастом и при заболеваниях печени.

Поэтому лицам с ХСН старше 60-65 лет и больным ЦП разовую дозу или кратность приема БМКК рекомендуется уменьшать.

Описано немало случаев серьезных нежелательных лекарственных взаимодействий с участием дигидропиридинов, обладающих низкой биодоступностью (феллодипин, нифедипин). Относительно безопасной альтернативой у пациентов ХСН с заболеваниями печени, которым показана комбинация ЛС с назначением ингибиторов СУР3А4, может служить амлодипин, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

#### Антиаритмические средства

Препаратом выбора у больных с умеренно выраженной ХСН (I-II ФК) является амиодарон. У пациентов с выраженной ХСН (III-IV ФК) применение амиодарона ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза, поэтому его использование в этих случаях противопоказано (уровень доказательств А). Метаболизм амиодарона протекает преимущественно в печени. Основным метаболитом является дезэтиламиодарон, который фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Основной путь выведения препарата – экскреция с желчью и выведение с калом. Учитывая это, больным с патологией печени при ХСН амиодарон следует использовать в малых дозах и всегда взвешивать соотношение «польза/риск». Иногда в клинической практике пренебрегают этими особенностями назначения препарата, в таком случае приходится наблюдать развитие холестатического повреждения печени, развитие микро- и макровезикулярного стеатоза печени (15-55% случаев) и нередко ЦП с возможным летальным исходом.

#### Как заподозрить и предотвратить проявления гепатотоксичности у пациента с ХСН?

При курации больного с заболеванием печени и ХСН даже незначительные симптомы, такие как тошнота, анорексия, недомогание, усталость и дискомфорт в правом квадранте живота, а также зуд и желтуха, должны навести на мысль о возможной гепатотоксичности. Пациенту необходимо исследовать уровень печеночных ферментов; уточнить время начала приема, дозу и длительность приема ЛС; прекратить прием препарата(ов), которые возможно являются причиной гепатотоксичности, особенно в случае возникновения симптомов или отклонений в функциональных тестах (например, повышение уровня билирубина или увеличение протромбинового времени). Подтверждением предполагаемой гепатотоксичности может служить повышение уровня трансаминаз (3 верхние границы нормы или выше), билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ). Повышение уровней трансаминаз будет являться свидетельством печеночно-клеточной недостаточности, ЩФ – подтверждением билирубиной обструкции, билирубина – свидетельством нарушенной экскреторной функции печени. Существенное повышение уровня трансаминаз (в 8-10 раз и выше) требует контроля всех параметров гемостаза. В случае возникновения желтухи, как проявления лекарственной гепатотоксичности, следует немедленно проконсультироваться со специалистом гепатологом.

Для предупреждения нежелательных взаимодействий ЛС при курации пациента с ХСН и заболеваниями печени необходимо:

- тщательно собирать анамнез заболевания с обязательным уточнением принимаемых больным ЛС, их химического строения, фармакокинетики, возможности их приема пациентом в прошлом;

- оценить имеющиеся клинико-лабораторные синдромы для снижения риска возникновения ЛПП, связанного с приемом ЛС;

- исключить любые возможные причины повреждения печени, не связанные с собственно проявлениями ХСН (обследование больного на вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, механическую желтуху, первичный склерозирующий холангит, гранулематозы и т.п.);

- оценить факторы риска лекарственных взаимодействий: фармакогенетический профиль (если возможно), терапевтическую широту ЛС, пути выведения, биодоступность и возраст пациента;

- определить длительность и дозы принимаемых лекарственных препаратов;

- оценить уже существующую печеночную патологию при ХСН для адекватного выбора препаратов, обладающих «непеченочным» путем метаболизма.

В том случае если у пациента ХСН и заболеванием печени удалось подтвердить связь гепатотоксичности с ЛС, необходимо отменить последний и применить препараты, снижающие уровень токсической нагрузки и влияющие на механизмы гепатопротекции. Целесообразно назначение донаторов метильной группы и других групп, механизм гепатопротекторного действия которых обусловлен участием в реакциях трансметилирования (что способствует биосинтезу фосфолипидов, которые являются основными строительными блоками клеточной мембраны); образованием глутатиона – основного клеточного антиоксиданта, обезвреживающего воздействие ряда экзо- и эндотоксинов. Важным является также поддержание на достаточном уровне концентрации глутатиона, имеющего отношение к защите печеночной клетки от токсического повреждения свободными радикалами и детоксикации ряда метаболитов.

Прогрессирующее накопление в печени соединительной ткани у больных ХСН рекомендуется контролировать применением препаратов, позволяющих предупредить дальнейшее повреждение гепатоцитов, развитие и прогрессирование фиброза, способствующих сохранению белковосинтетической и других функций печени.

К сожалению, несмотря на многочисленные попытки разработать систематизированный подход к выбору тех или иных лекарственных препаратов с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с сочетанной патологией, продолжает расти число лекарственных-индуцированных повреждений печени, которые вызваны не только реакциями иммунной гепатотоксичности, но и недостаточной оценкой лекарственных взаимодействий и рисков возможных побочных эффектов. В этой связи еще большую актуальность приобретает индивидуальный подход в каждом конкретном случае, особенно при сочетании нескольких нозологических форм у одного больного, что является отличительной особенностью пациента XXI века.



# АБСОЛЮТНАЯ ПРОЗРАЧНОСТЬ

МОВИПРЕП®  
ВАШ ПАРТНЕР В УСПЕШНОЙ  
ПОДГОТОВКЕ КИШЕЧНИКА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ 2 Л  
ВМЕСТО 4 Л¹



## МОВИПРЕП®

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



Действующее вещество: саше А: макрогол 3350 — 100 г, натрия сульфат безводный — 7,5 г, натрия хлорид — 2,691 г, калия хлорид — 1,015 г; саше В: аскорбиновая кислота — 4,7 г, натрия аскорбат — 5,9 г. Лекарственная форма. Порошок для орального раствора. Фармакотерапевтическая группа. А06А D Осмотические слабительные средства. Показания. Для очищения кишечника перед клиническими процедурами, требующими его очистки, например, перед эндоскопическими или рентгенологическими исследованиями кишечника. Фармакологические свойства. Пароральное применение растворов электролитов на основе макрогола вызывает умеренную диарею и приводит к быстрому опорожнению толстого кишечника. Макрогол 3350, сульфат натрия и аскорбиновая кислота в высоких дозах действуют осмотически на кишечник, вызывая слабительный эффект. Макрогол 3350 способствует увеличению объема каловых масс, что влияет на подвижность толстой кишки при помощи нервно-мышечных проводящих путей. Вследствие этого достигается ускоренное прохождение размягченных испражнений по толстой кишке. Электролиты, содержащиеся в препарате, и дополнительное употребление прозрачной жидкости предотвращают нарушение водно-электролитного баланса, снижая риск обезвоживания организма. Побочные реакции. Диарея, тошнота, рвота, боль в животе, вздутие живота, боль в эпигастриальной области, анальное раздражение, нарушение сна, головокружение, головная боль, диспепсия, дисфагия, надомогание, озноб, жажда, чувство голода. Категория отпуска. Без рецепта. Производитель: НОРЖИН Лимитед, Великобритания, Нью Роуд, Тир-и-Берз, Хэнгоид, Мид Гламорган, CF 82 8SJ. Регистрационное свидетельство МЗ Украины: Ч UA/12987/01/01 от 21.06.2013. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике.

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

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





# Эффективное очищение кишечника перед колоноскопией: выбор оптимального препарата и схемы назначения

На сегодня колоноскопия остается золотым стандартом исследования слизистой оболочки толстого кишечника. Тем не менее диагностическая точность и терапевтическая безопасность колоноскопии в значительной степени зависят от качества очищения толстой кишки. Неадекватная подготовка кишечника может привести к пропуску патологических очагов, преждевременному завершению процедуры, повышению дискомфорта пациента и частоты осложнений.

Идеальный препарат для подготовки кишечника к колоноскопии должен обеспечивать надежное и быстрое очищение толстой кишки от содержимого, при этом не приводя к макро- и микроскопическим изменениям слизистой кишечника; кроме того, такой препарат не должен вызывать какого-либо дискомфорта у пациента или нарушать электролитный баланс, а также должен иметь доступную стоимость. На сегодня более всего этим требованиям соответствует препараты на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) — высокомолекулярного неабсорбируемого полимера, который назначается в виде раствора с электролитами. В результате осмотического эффекта полимера электролитный раствор способствует увеличению объема и размягчению каловых масс, что ускоряет опорожнение толстой кишки. При этом обмена жидкости через слизистую толстой кишки практически не происходит, что минимизирует вероятность системных электролитных нарушений.

Для эффективного очищения кишечника требуется значительный объем раствора ПЭГ (как правило, 4 л). В ряде исследований были получены указания на то, что назначение этого объема в разделенных дозах обеспечивает такую же эффективность и при этом лучшую переносимость. Систематический обзор исследований, в которых сравнивались различные схемы для подготовки кишечника к колоноскопии, показал, что разделение дозы на два приема с интервалом 12 ч повышает эффективность очищения кишечника и переносимость процедуры пациентом. Чем меньше времени проходило с момента приема второй дозы до проведения колоноскопии, тем более эффективной была подготовка кишечника (J. Belsey et al., 2007).

Помимо разделения дозы переносимость подготовки к колоноскопии и, соответственно, комплаенс можно улучшить путем уменьшения общего объема раствора, который должен принять пациент. Так, в вышеупомянутом систематическом обзоре по результатам анализа 2 исследований было установлено, что малообъемные препараты ПЭГ (1,5–2 л) обеспечивают такую же эффективную очистку кишечника, как и стандартная схема (3–4 л), в одном из этих исследований также наблюдалась лучшая переносимость.

Однако в большинстве подобных клинических исследований, изучавших данную стратегию, малообъемные препараты ПЭГ назначались в комбинации с прокинетики (бисакодил, сенной или цитратом магния), которые часто вызывают побочные действия.

Недавно был разработан новый препарат для очищения кишечника, содержащий ПЭГ и аскорбатный комплекс (аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия — АКо). Очищающий эффект аскорбиновой кислоты связан с особенностями ее абсорбции: существует обратная связь между принятой дозой аскорбиновой кислоты и процентом ее абсорбции. После перорального приема высоких доз (до 12 г) аскорбиновой кислоты всасывается только 2 г. Неабсорбированная аскорбиновая кислота остается в кишечнике, где проявляет осмотический эффект, действуя синергически с ПЭГ. Аскорбат натрия регулирует при этом кислотно-щелочной баланс в кишечнике. Таким образом, комбинация ПЭГ и АКо позволяет уменьшить объем раствора, который должен принять пациент, при сохранении высокой эффективности и безопасности очищения кишечника.

Итальянские ученые провели исследование, в котором сравнивали низкообъемный раствор (ПЭГ + электролиты + АКо) и раствор стандартного объема (ПЭГ + электролиты), назначаемые в виде однократной или разделенной дозы (R. Magno et al., 2010). В это проспективное рандомизированное исследование включили 895 взрослых пациентов, подвергавшихся рутинной плановой колоноскопии. Критериями исключения были беременность или лактация, тяжелый гастропарез, кишечная непроходимость, фенилкетонурия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV класс NYHA), дегидратация, нарушенный глотательный рефлекс, психические расстройства, неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление  $\geq 170/110$  мм рт. ст.), токсический колит или мегаколон.

Как указывалось выше, в исследовании сравнивали два препарата: стандартный высокообъемный раствор ПЭГ, содержащий макрогол 4000 + электролиты (натрия сульфат, натрия бикарбонат, натрия хлорид, калия хлорид) и принимаемый растворенным в 4 л воды, и низкообъемный раствор ПЭГ (препарат **МОВИПРЕП®**), который состоит из макрогола 3350, электролитов (натрия сульфат, натрия хлорид, калия хлорид) и 4,7 г аскорбиновой кислоты и используется растворенным в 2 л воды. Пациенты принимали назначенный объем раствора по 1 стакану с интервалом не менее 15 мин. Вся доза назначалась однократным приемом вечером накануне планируемой колоноскопии начиная с 18:30 (1 л каждые 2 ч в группе низкообъемного раствора и 2 л каждые 2 ч в группе высокообъемного раствора). Пациентам, получавшим низкообъемный раствор, рекомендовали дополнительно выпивать не менее 1 л прозрачной жидкости. В случае разделения дозы половину назначенной дозы (1 л препарата **МОВИПРЕП®** и 2 л стандартного раствора) принимали вечером и другую половину — рано утром в день проведения колоноскопии.

Кроме того, пациенты получали рекомендации относительно диеты: исключение овощей, фруктов и бобовых за 3 дня до процедуры; в день, предшествующий колоноскопии, — легкий завтрак и обед, полужидкий ужин перед началом приема препарата для очищения кишечника. При этом после начала приема препарата употребление твердой пищи не допускалось, а после 0:00 в день процедуры требовалось полное воздержание от приема пищи и жидкостей.

Авторы отметили высокий комплаенс во всех группах терапии: весь объем назначенной жидкости выпили, соответственно, 96,3 vs 95,8% пациентов, рандомизированных на прием низко- и высокообъемного растворов в виде одной дозы, и 97,2 vs 98,6% участников, принимавших эти растворы с разделением дозы ( $p=0,245$ ).

В то же время разделение дозы обеспечило значительно лучшую подготовку кишечника: хорошая/очень хорошая степень очищения кишечника отмечена у 75,2% пациентов, получавших разделенную дозу, и у 43,0% больных, которые принимали всю дозу вечером ( $p=0,00001$ ). При этом общая оценка качества подготовки кишечника по разработанной авторами 24-балльной шкале составила 20,4 vs 16,4 балла соответственно ( $p=0,00001$ ) (оценивалась степень очищения 6 сегментов кишечника). По данным авторов, разделение дозы обеспечило значительно лучшую степень очищения всех сегментов толстой кишки, однако разница была наиболее выраженной в ее проксимальных сегментах (рис.).

От принимаемого раствора преимущество разделенного приема над неразделенным не зависело. Так, низко- и высокообъемные растворы обеспечили сопоставимую степень очищения — соответственно, 77 vs 73,4% при разделении дозы ( $p=0,431$ ) и 41,7 vs 44,3% при приеме всей дозы вечером. Следует отметить, что существенное влияние на качество подготовки кишечника оказывало время, прошедшее с момента приема последней порции назначенного раствора до начала колоноскопии. В частности, если этот интервал превышал 6–8 ч, качество подготовки кишечника значительно снижалось.

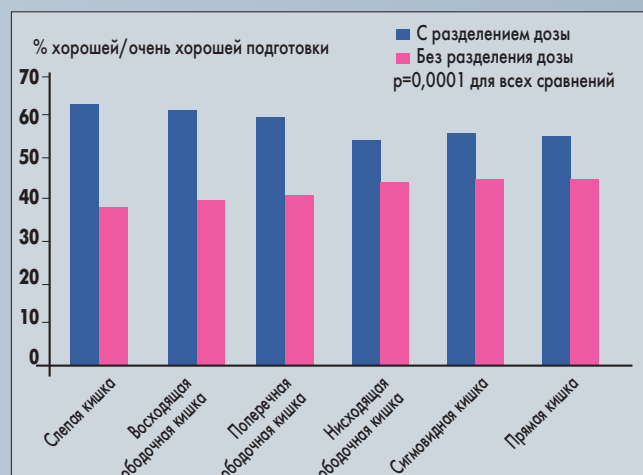


Рис. Частота хорошей/очень хорошей подготовки различных сегментов кишечника при использовании схем с разделением и без разделения дозы

Переносимость обоих препаратов была хорошей, об отсутствии каких-либо побочных эффектов сообщили 59% участников. Побочные эффекты, потенциально связанные с изучаемыми препаратами (спазмы, вздутие, тошнота, рвота), в целом имели легкий характер и наблюдались нечасто. Различия по частоте или типу побочных действий между группами низко- vs высокообъемного раствора и разделенного vs неразделенного приема отсутствовали.

Тотальная колоноскопия (достижение визуализации слепой кишки) была достигнута в целом у 94,6% пациентов, что является очень хорошим показателем. Как ожидалось, вероятность полной колоноскопии в значительной степени зависела от качества подготовки кишечника: слепую кишку не удалось визуализировать у 41 из 354 (11,7%) пациентов с плохой/удовлетворительной степенью подготовки и у 6 из 513 (1,2%) участников с хорошей/очень хорошей степенью подготовки ( $p=0,00001$ ). У этих 6 пациентов причинами неполной колоноскопии были дивертикулит, паховая грыжа больших размеров, кишечные спайки, долихоколон (по 1 случаю) и стенозирующий злокачественный процесс (2 случая).

У 121 (14%) пациента субоптимальная подготовка кишечника стала причиной преждевременного завершения колоноскопии с последующей необходимостью в повторной процедуре. В эту группу вошли как больные, у которых не удалось достичь слепой кишки, так и пациенты с ее успешной интубацией (в последнем случае качество подготовки кишечника, по мнению эндоскописта, было недостаточным, что не позволило с уверенностью исключить наличие патологических очагов). Преждевременное завершение колоноскопии встречалось значительно чаще в группе неразделенного приема раствора (21,2%) по сравнению с группой разделенного приема (6,9%) ( $p<0,0001$ ).

В отношении эндоскопических находок, колоректальные полипы были выявлены у 23,1% пациентов. При этом частота обнаружения этих образований была значительно выше при удовлетворительной/хорошей (27,3% случаев) и хорошей/очень хорошей (24,6% случаев) подготовке кишечника по сравнению с таковой при плохой/удовлетворительной подготовке (12,2% случаев) ( $p=0,001$ ).

Проанализировав исходные данные пациентов, авторы установили, что независимыми предикторами неудовлетворительного качества подготовки кишечника были мужской пол (отношение шансов — ОШ — 1,45;  $p=0,014$ ) и неразделенный прием раствора (ОШ 2,08;  $p=0,0001$ ). Наличие запора с вероятностью субоптимальной подготовки не ассоциировалось.

Таким образом, результаты исследования R. Magno и соавт. подтвердили высокую эффективность низкообъемного раствора ПЭГ с аскорбатным комплексом (**МОВИПРЕП®**), сопоставимую с таковой стандартного (4 л) раствора ПЭГ. При этом высокая степень очищения кишечника достигалась при хорошем профиле безопасности. Приверженность пациентов к приему как низко-, так и высокообъемного раствора была неожиданно высокой, что авторы объясняют разъяснительной работой медицинских сестер, которые настоятельно мотивировали пациентов на употребление всего назначенного объема. Тем не менее, по данным многочисленных исследований, от 5 до 15% лиц не завершают прием назначенного раствора вследствие слишком большого объема или неприятного вкуса последнего (R.H. Hawes, A. Lowry, D. Deziel, 2006). В этом отношении низкообъемный раствор ПЭГ с аскорбиновой кислотой имеет значительные преимущества независимо от схемы приема, в том числе улучшенные вкусовые качества, что в итоге позволяет повысить эффективность колоноскопии в рутинной клинической практике. В целом, по данным доступных на сегодня доказательств, оптимальная подготовка кишечника к колоноскопии обеспечивается при назначении низкообъемного раствора **МОВИПРЕП®** с разделенным приемом.

Подготовил Алексей Терещенко

MOVI-FPA-062014-019



М.Б. Щербинина, д.м.н, профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых;  
В.Н. Гладун, к.м.н., ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепрпетровск

## Минимальная печеночная энцефалопатия и гипергликемия на фоне вирусного цирроза печени

### Клинический случай

Женщина, 58 лет, обратилась с жалобами на плохой аппетит, нарастающую слабость, тяжесть в области правого подреберья, вздутие живота, склонность к послаблению стула.

**Анамнез.** Считает себя больной с 1995 г., когда на фоне желчной колики и панкреонекроза была проведена лапаротомическая холецистэктомия по поводу желчекаменной болезни. В этот же период был диагностирован инсулинозависимый сахарный диабет, возникший на фоне панкреонекроза.

В 1997 г. впервые выявлен хронический вирусный гепатит С (ВГС). Противовирусную терапию не получала. Периодически проходит курсы поддерживающего лечения. В 2004 г. диагностирован цирроз печени (ЦП).

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

**Осмотр.** Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Имеют место малые знаки ЦП: печеночные ладони, единичные сосудистые звездочки на груди и спине. Склеры субиктеричны. Масса тела 66 кг, рост 158 см, индекс массы тела (ИМТ) 26,5 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела).

В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧД 18/мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет, ритм сердца правильный. ЧСС 72 уд/мин. АД 110/80 мм рт. ст.

По средней линии живота послеоперационный рубец. Живот симметричный, при пальпации умеренно болезненный в правом подреберье. Нижний край печени умеренно плотный, определяется на 2 см книзу от реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости и периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

**Исследования.** Лабораторные анализы выявили тромбоцитопению 152,0×10<sup>9</sup>/л, увеличение СОЭ до 28 мм/ч; повышение общего билирубина – 44,8 ммоль/л, АЛТ и АСТ – 124 и 62 ЕД/л соответственно, глутамилтранспептидазы – 93 ЕД/л, щелочной фосфатазы – 114 ЕД/л и холестерина – 6,8 ммоль/л. Зарегистрирована гипергликемия натощак 7,5 ммоль/л. Лейкоциты и лейкоцитарная формула не изменены. Содержание электролитов не нарушено.

Результаты RW, ВИЧ, маркеры аутоиммунных заболеваний отрицательные. Данные по вирусу С: генотип 1b, 2,1×10<sup>6</sup> копий/мл (7,7×10<sup>5</sup> МЕ/мл).

При эзофагогастродуоденоскопии в нижней трети пищевода визуализируются варикозно-расширенные вены I ст. без признаков васкулопатии; признаки портальной гастропатии и дуоденопатии.

Уреазный тест на хеликобактер отрицательный.

При УЗИ органов брюшной полости отмечены гепатоспленомегалия, диаметр v. porta 14 мм, диаметр v. lienalis 10 мм, признаки хронического панкреатита в стадии обострения. Почки без особенностей.

Real-time эластография (RTE, рис. 1): диапазон колебаний индекса ESR 2,3–2,8, ESR mean 2,47, что соответствует степени фиброза F2–F3 по шкале Metavir.

Аммиак в крови 48,7 мкмоль/л. α-Фетопротеин 0,89 нг/мл (норма до 5,0).

Тест связывания чисел 62 с: минимальная печеночная энцефалопатия (ПЭ) (рис. 2А).

Тест восприятия частоты мерцания 38 Гц: минимальная ПЭ (МПЭ) (рис. 3).

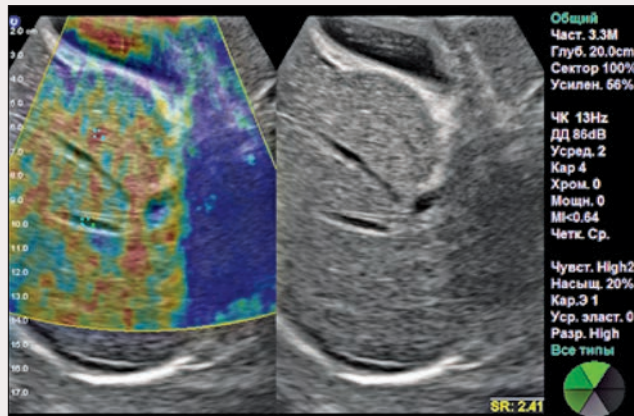


Рис. 1. Real-time эластография печени

**Диагноз.** По клинической картине и лабораторно-инструментальным данным определяются синдромы печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, портальной гипертензии и МПЭ. У больной диагностировано:

ЦП, ассоциированный с ВГС (генотип 1b, вирусная нагрузка 7,7×10<sup>5</sup> МЕ/мл), минимально активный, класс А по Child-Pugh. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия. Варикозно-расширенные вены пищевода I степени МПЭ;

хронический панкреатит в стадии обострения (холецистэктомия, 1995 г.); хронический гастродуоденит, Нр-негативный, фаза обострения;

сахарный диабет средней степени тяжести, инсулинозависимый (панкреонекроз, 1995 г.).

### Обсуждение диагностических подходов и стратегии лечения

Каковы особенности поражения печени и поджелудочной железы в данном клиническом случае?

У больной имеет место ЦП, сформировавшийся на фоне хронической вирусной инфекции С. Основным путем передачи ВГС является парентеральный, поэтому женщина, вероятно, была инфицирована во время операционного вмешательства в 1995 г. В этот же период впервые был установлен диагноз инсулинозависимого сахарного диабета, возникшего на фоне панкреонекроза.

Хронический гепатит С вызывается РНК-содержащим вирусом и развивается не ранее чем через 6 мес после перенесенной, как правило в скрытой форме, острой инфекции. ВГС имеет скудную клиническую картину. К тому же какие-либо диспепсические симптомы, возникавшие у больной, трактовались как последствия холецистэктомии и проявления хронического панкреатита. Повышение уровня трансаминаз при ВГС обычно проходящее, но именно эти показатели в 1997 г. с учетом анамнеза стали причиной тестирования на ВГС. Противовирусную терапию пациентка не получала.

У больной определен генотип вируса 1b, который распространен в Украине – регистрируется почти у 70% инфицированных ВГС.

Учитывая избыточную массу тела, можно предположить, что дополнительным фактором развития ЦП является неалкогольная жировая болезнь печени. Однако ИМТ ненамного превышает верхнюю границу нормы, женщина не страдает гипертонической болезнью, выявленная дислипидемия характеризуется преимущественно такими показателями: повышенный общий холестерин 6,8 ммоль/л, индекс атерогенности 2,6, уровень триглицеридов в норме; по данным тестов (концентрация инсулина, С-пептида, индекс НОМА<2) отсутствует инсулинорезистентность (ИР). Потребность во введении инсулина возникла после перенесенного панкреонекроза, что связано с потерей функционирующей ткани поджелудочной железы.

Тем не менее на фоне длительного течения ВГС у пациентки есть риск приобрести вирусную ИР. Так, установлено, что в популяции больных сахарным диабетом 2 типа доля анти-ВГС-позитивных колеблется от 1,78 до 12,1%. Хроническая ВГС-инфекция может вызывать ИР даже у пациентов с нормальным метаболизмом липидов, без ожирения. Это усугубляет течение хронической ВГС-инфекции, усиливает стеатоз и фиброз печени. Изучение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак в большой группе инфицированных ВГС больных позволило констатировать его изменение в зависимости от тяжести повреждения клеток печени. Сахарный диабет 2 типа при ЦП, ассоциированном с ВГС, регистрируется чаще, чем при хроническом ВГС, и составляет от 19,6 до 50% случаев. Зависимости между генотипом ВГС и риском развития диабета не отмечено. Мультивариантный анализ показал, что самым значимым фактором развития сахарного диабета 2 типа является уровень виремии (R. Mousaqi et al., 2008).

### Возможно ли проведение больной противовирусной терапии?

Показаниями для осуществления противовирусной терапии у данной категории пациентов служат стадия ЦП и определяемый уровень вирусной РНК в сыворотке крови. У пациентов с ЦП класса А по Child-Pugh возможно проведение противовирусной терапии пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином по схемам, разработанным для лечения хронического ВГС. При этом необходим тщательный мониторинг побочных эффектов. Больным с ЦП классов В и С по Child-Pugh препараты интерферона могут быть назначены строго по индивидуальным показаниям, необходимо тщательно проанализировать вероятность успеха лечения и риск побочных явлений. При развитии анемии и лейкопении, связанной с противовирусной терапией, возможно использование соответствующих факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться в специализированных лечебных учреждениях.

Учитывая, что в момент наблюдения больной ЦП отнесен к классу А по Child-Pugh, поднимался вопрос о проведении противовирусной терапии, однако пациентка отказалась, так как не могла ее оплатить. Поэтому основной тактикой ведения была направлена на лечение и профилактику осложнений ЦП.

### Современные представления о патогенезе и классификации ПЭ

Патогенез этого состояния до конца не ясен.

Патология печени, как правило, ассоциируется с аминокислотным дисбалансом и циркуляцией в кровотоке большого количества эндогенных нейротоксинов, получивших название «медиаторы ПЭ». Ключевая роль среди них принадлежит аммиаку.



М.Б. Щербинина



В.Н. Гладун

В здоровом организме постоянно поддерживается баланс между образованием аммиака и его нейтрализацией. Основными источниками аммиака служат азот пищевого белка и реакции дезаминирования аминокислот в печени. Кроме того, аммиак образуется микрофлорой желудочно-кишечного тракта, разлагающей белок в основном животного происхождения, и мочевины; в мышечной ткани, что происходит пропорционально физической нагрузке; в тонкой кишке при распаде глутамина (основного источника энергии энтероцитов); а также абсорбируется в почках (значительно возрастает при гипокалиемии и алкалозе).

Детоксикация аммиака и аминокислот с образованием мочевины и глутамина происходит главным образом в печени и в гораздо меньшей степени в мышечной ткани. При заболеваниях печени наблюдается развитие гипераммониемии за счет нарушения обезвреживания аммиака, а также в результате портосистемного шунтирования крови (табл. 1).

При повышении в организме содержания аммиака последний проявляет токсические свойства. Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, аммиак аккумулируется в структурах центральной нервной системы (ЦНС), вызывает отек нейроглии и дисфункцию астроцитов. Кроме того, вследствие гипераммониемии происходит нарастание образования глутамина в астроцитах и уменьшение количества глутамата и аспартата – возбуждающих нейротрансмиттеров.

Помимо аммиака токсическое воздействие на ЦНС оказывают другие эндогенные субстанции – меркаптаны, производные метионина, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы. Эти вещества являются продуктами бактериальной переработки в толстой кишке серосодержащих аминокислот и пищевых жиров. В норме они обезвреживаются печенью.

В немалой степени расстройства ЦНС связаны с нарушением аминокислотного равновесия, которое наблюдается при заболеваниях печени вследствие изменения белково-энергетического обмена. Отмечается повышенный расход аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцина, изолейцина, валина) в катаболических реакциях дезаминирования и относительное преобладание ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана,

Таблица 1. Классификация ПЭ

Тип А (Acute)	ПЭ, связанная с острой печеночной недостаточностью	
Тип В (Bypass)	ПЭ, связанная с портосистемным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует	
Тип С (Cirrhosis)	ПЭ, связанная с ЦП, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием	
	<b>Эпизодическая</b>	<b>Персистирующая</b>
	Чередование фаз нарушения сознания, когнитивных нарушений и интервалов без неврологических симптомов	Стойкие нарушения сознания и когнитивные нарушения
	Подразделяется на: • ускоренную • спонтанную • повторяющуюся	Подразделяется на: • умеренную • тяжелую • зависимую от терапии
		Минимальная
		Не проявляется неврологическими симптомами, но когнитивный дефицит очевиден при психометрических тестах



Таблица 2. Стадии ПЭ по West-Haven

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (ранее по терминологии латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при выполнении психометрических тестов
I (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность ориентирования, забывчивость	Мелко размахистый тремор, изменение почерка
II (средней степени тяжести)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
III (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

гистидина). В физиологических условиях фенилаланин и тирозин являются источниками синтеза преимущественно возбуждающих нейромедиаторов в ЦНС (диоксифенилаланина, дофамина и катехоламинов). В условиях печеночной недостаточности в результате избытка ароматических аминокислот и легкого их проникновения через гематоэнцефалический барьер (из головного мозга глутамин транспортируется в обмен на аминокислоты) метаболизм ароматических соединений протекает альтернативным путем с накоплением в ЦНС так называемых ложных нейротрансмиттеров (октопамина, фенилэтиламина, тирамина), оказывающих тормозящее влияние.

Определенное значение придается также сбоям в нескольких нейромедиаторных системах (глутамат/глутаминовой, серотониновой, бензодиазепиновой) и их рецепторам, повышению содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ГАМК-эргических рецепторов.

Изменения постсинаптических рецепторов и процессов нейротрансмиссии, снижение обеспечения нейронов АТФ, интенсивности метаболизма кислорода и глюкозы вызывают уменьшение активности нейронов, вследствие чего могут развиваться различные нервно-психические нарушения. Это коррелирует с ухудшением результатов психометрических тестов.

В клинической картине ПЭ выделяют 5 стадий (табл. 2). Основным критерием при определении стадии ПЭ является состояние сознания, остальная симптоматика имеет второстепенное значение.

#### Риск ухудшения состояния пациента за счет прогрессирования ПЭ

ПЭ различной степени выраженности отмечается у 50-80% больных ЦП. Фульминантно нарастающие явления ПЭ с развитием комы часто приводят к летальному исходу.

Прогрессирование ПЭ при ЦП в 70-80% случаев вызвано провоцирующими факторами, к которым относятся:

- инфекции: мочевого, со стороны бронхолегочной системы, но особенно развитие спонтанного бактериального перитонита;
- белковая нагрузка: высокобелковая диета, запор, желудочно-кишечное кровотечение;
- повышение катаболизма белка: дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка;
- дегидратация: массивная диуретическая терапия, диарея, избыточный парцентез;
- наличие электролитного дисбаланса: гиперкалиемии/гипонатриемии, системного алкалоза;

- применение седативных средств и транквилизаторов, употребление алкоголя;
- нарушения кровообращения: гиповолемия, гипоксия;
- анемия;
- операция наложения портокавального анастомоза;
- травма;
- уремия.

#### Особенности МПЭ и ее влияние на жизненный прогноз пациента

Под МПЭ подразумевают отсутствие у больного ЦП клинических проявлений когнитивных нарушений, которые, однако, фиксируются при проведении психометрического тестирования и нейрофизиологических исследований при отсутствии других объективных причин ее развития. Этиология ЦП не влияет на частоту МПЭ, что подтверждает лидирующие позиции патогенетической терапии в ее коррекции. Было показано, что частота развития клинически значимых стадий ПЭ и ее прогрессирование непосредственно связаны со степенью нарушения детоксикационной (билирубин), белково-синтетической (альбумин, протромбин) функций печени и количеством баллов по шкале Child-Pugh (более 6).

Распространенность МПЭ при ЦП колеблется от 41 до 70%. Изучение ряда социальных аспектов таких пациентов показало:

- смертность среди больных с МПЭ превышает таковую у лиц без нее почти в 2 раза;
- каждый десятый пациент с ЦП, осложненной МПЭ, умирает в течение 3 лет;
- более половины больных ЦП с МПЭ не имеют постоянной работы;
- наличие МПЭ является одной из ведущих причин несчастных случаев на дороге среди водителей, страдающих ЦП;
- доказано влияние МПЭ на частоту несчастных случаев у лиц, чья работа сопряжена с повышенным вниманием.

В одном из недавно проведенных исследований изучалась ежедневная активность больных ЦП, осложненным МПЭ и без нее. Установлено, что в группе больных ЦП с МПЭ существенно снижается качество жизни по таким шкалам, как социальная адаптация, уровень тревожности, межличностные контакты, ритм работа/отдых. Пациенты с МПЭ, как правило, сохраняют трудоспособность, но указанные изменения требуют коррекции.

#### Методы исследования для диагностики МПЭ

Для выявления МПЭ существуют несколько методов диагностики.

Таблица 3. Психологические тесты, рекомендуемые для диагностики МПЭ

Тест	Описание
Связь чисел – тест А (НКГ-А)	Случайно дисперсные цифры должны быть связаны друг с другом в последовательном порядке как можно быстрее
Связь чисел – тест В (НКГ-Б)	Случайно дисперсные цифры и буквы должны быть включены в ряд переменных (1-А-2-В...) так быстро, как возможно
Тест на копирование линии	Данная линия должна быть прослежена как можно быстрее
Тест Digit-символ	Пациент получает лист бумаги, на котором цифрам от 1 до 9 присвоен символ. Под каждой цифрой пациент должен записать соответствующий символ за определенное количество времени
Тест на складывание кубиков	Кубики с различной конструкцией на каждой стороне должны быть помещены в течение заданного времени, так чтобы верхние грани образовали особый дизайн

Прежде всего, это определение в крови уровня аммиака, который повышен у большинства пациентов с ПЭ. Однако нормальная концентрация аммиака в крови не является основанием для исключения диагноза ПЭ, так как не всегда удается определить корреляцию между уровнем аммиака в крови и степенью тяжести ПЭ у пациента.

МПЭ и детализацию психических нарушений при ПЭ 1-й и 2-й стадий возможно определить путем психометрического тестирования (табл. 3). Выделяют 2 группы тестов: тесты на быструю познавательную реакцию (тест связи чисел) и тесты на точность тонкой моторики (тест линии или лабиринт). Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линейной цифрой от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценивается время, затраченное пациентом на выполнение теста, включая необходимое для исправления ошибок. Чувствительность психометрических тестов в выявлении МПЭ составляет 70-80%.

В настоящее время оптимальным считается выполнение теста на восприятие частоты мерцания (critical flicker frequency – CFF) – объективный метод исследования, работающий на уровне коры головного мозга. Регистрация восприятия частоты мерцания с помощью анализатора. CFF имеет прямую корреляцию с психометрическими тестами. В основу теста положена теория патогенеза ПЭ об отеке астроцитов и нарушении связи нейронов. Этот же процесс происходит в глиальных клетках сетчатки глаза. Предположение, что глиопатия клеток головного мозга, было исследовано у пациентов с МПЭ. Уровень восприятия частоты мерцания зрительным анализатором в норме составляет более 42 Гц. У больных с ПЭ этот показатель существенно ниже.

По данным ряда исследований CFF признан надежным, высокоинформативным и высокоспецифичным, результаты которого не зависят от возраста, уровня образования и тренированности обследуемых (M. Romero-Gomez et al., 2007). С 2010 г. CFF был утвержден для диагностики МПЭ в США (J.S. Vajaj et al., 2008).

Чувствительность электроэнцефалографии (ЭЭГ) в выявлении МПЭ низкая – около 30%. Более чувствительным, чем ЭЭГ, является метод вызванных потенциалов головного мозга (чувствительность около 80%). А лучшим в оценке степени тяжести ПЭ признана магнитно-резонансная спектроскопия (чувствительность в выявлении МПЭ приближается к 100%).

#### Назначенное лечение

Пациентке было назначено комплексное лечение: инсулинотерапия, ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней;

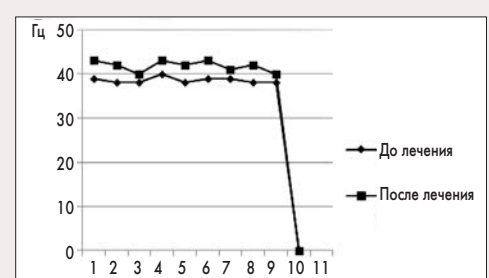


Рис. 3. Больная с МПЭ, результат теста восприятия частоты мерцания (до лечения 38 Гц, после 2 нед лечения L-орнитин-L-аспаратом 42 Гц)

неселективный β-блокатор пропранолол в дозе 10 мг/сут; пантопразол 40 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед; пробиотики с витаминами и микроэлементами в стандартной дозировке; ферментный препарат с активностью в отношении панкреатина 10 тыс. 3-4 раза в день во время еды в течение 1 мес. Учитывая наличие МПЭ у нашей больной, также был назначен L-орнитин-L-аспарат: первые 5 дней внутривенно 10 г/сут (2 ампулы) на 500 мл физиологического раствора с последующим переходом на прием внутрь по 3 г 3 раза в день в течение 1 мес.

#### Оценка состояния пациента на фоне проводимой терапии через 2 недели

На фоне лечения через 2 нед была отмечена позитивная динамика лабораторных данных и состояния пациентки. Отмечено увеличение тромбоцитов ( $168,0 \times 10^9/\text{л}$ ); снижение СОЭ (22 мм/ч), общего билирубина (24,4 ммоль/л), АЛТ и АСТ (30 и 16 ЕД/л соответственно), щелочной фосфатазы (67,8 ЕД/л), глутамилтранспептидазы (63 ЕД/л), амилазы (76 ЕД/л), уровня аммиака (29 мкмоль/л). Также улучшились показатели психометрических тестов.

Тест связывания чисел 55 с: МПЭ (рис. 2Б) Тест восприятия частоты мерцания 42 Гц: МПЭ (рис. 3).

Кроме того, была отмечена необходимость снижения дозы инсулина. Так, до начала комплексной терапии больная получала Актрапид НМ (простой инсулин) 3 ЕД завтрак, 4 ЕД обед, Микстард 30 НМ (продолгованный инсулин) 12 ЕД завтрак, 18 ЕД ужин. На фоне лечения по данным мониторинга уровня глюкозы в сыворотке крови натощак был отменен прием простого инсулина утром (завтрак) и уменьшена на 4 ЕД доза инсулина продолгованного действия (2 ЕД завтрак и 2 ЕД ужин).

#### Обсуждение результатов лечения

Отсутствие четких клинических проявлений МПЭ и тяжелый сценарий последующих событий обуславливают необходимость внимательной оценки сознания, поведения, интеллекта и неврологического статуса больного (тремор, изменение почерка). Выделены группы риска среди пациентов с ЦП, которые подлежат скрининговому обследованию для выявления ранних стадий ПЭ: водители автотранспорта; лица других профессий, требующих концентрации внимания и координации движений; пациенты с жалобами на снижение внимания, памяти, не способные выполнять рутинную работу. Для этой категории больных патогенетически обоснованным является назначение L-орнитин-L-аспартата для устранения повышенного содержания аммиака в крови.

Представленное клиническое наблюдение вызывает также интерес в связи с возникшей у больной необходимостью снижения дозы инсулина. Надо заметить, что в настоящее время к числу изучаемых эффектов L-орнитин-L-аспартата относят способность повышать продукцию инсулина и соматотропного гормона. Повышение уровня соматотропного гормона оказывает стимулирующее действие на поджелудочную железу, приводит к увеличению количества β-клеток островков Лангерганса и повышению продукции инсулина. Это не только улучшает утилизацию глюкозы, но и сопровождается анаболическим эффектом.

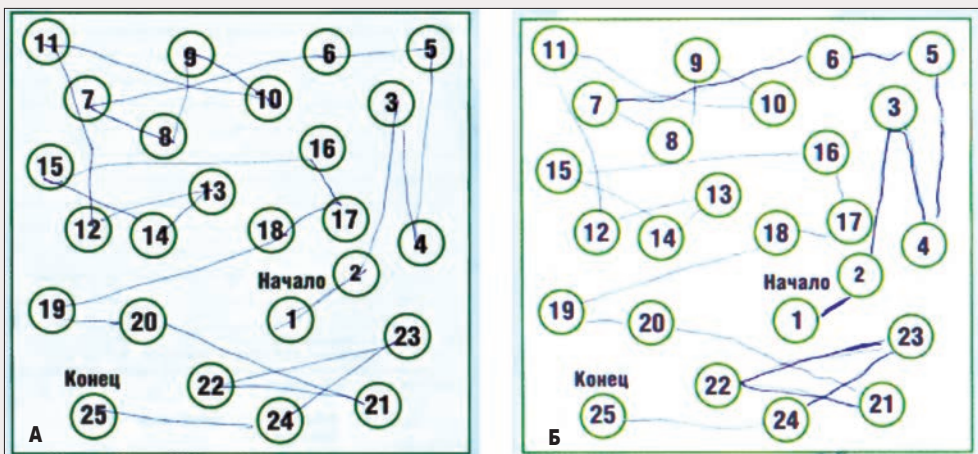


Рис. 2. Больная с МПЭ, результат теста связи чисел до лечения (А – время выполнения 62 с), после 2 нед терапии L-орнитин-L-аспаратом (Б – время выполнения 55 с)



# Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
**www.health-ua.com**

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



Архів з 2003 року

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України®

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 200,00 грн

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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

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

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

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

Повідомлення

Квитанція



# ЦИРРОЗ ПЕЧЕНІ:

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

По материалам XVI Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины «Пути повышения качества лечения гастроэнтерологических больных», 3-4 апреля, г. Киев

По определению Международного общества по изучению болезней печени, цирроз печени (ЦП) характеризуется диффузным процессом с фиброзом и нарушением архитектоники печеночной долики, сосудистой сети, приводящих к образованию структурно-аномальных узлов. В настоящее время эта патология входит в число шести основных причин смерти пациентов трудоспособного возраста. На протяжении последних 20 лет во всем мире отмечается непрерывный рост заболеваемости. В частности, распространенность ЦП в Украине по сравнению с 2007 г. выросла на 51,4%. Совершенствование методов диагностики позволило несколько изменить взгляд на патогенез этого заболевания и, соответственно, пересмотреть подходы к лечению.



И.Н. Скрыпник

Проректор по последипломному образованию, заведующий кафедрой внутренней медицины №1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник представил современную концепцию патогенеза ЦП и рассмотрел новые возможности его лечения.

ЦП представляет собой стадию различных хронических заболеваний печени, необязательно последнюю, необратимую или летальную. С точки зрения этиологии и гистологических особенностей, а также клинических проявлений это гетерогенное состояние, которое требует индивидуального подхода. В настоящее время ЦП рассматривается как заболевание коллаптоидного характера, которое обусловлено не только фиброзом печени, но и обструкцией сосудов.

Следует сказать, что подобный вид цирроза способен регрессировать, особенно на ранних стадиях, когда еще нет перестройки цитоархитектоники портального тракта и обширного сосудистого тромбоза. Регресс фиброза подтверждается строго клиническими и гистологическими данными. О перенесенном циррозе может свидетельствовать остаточные явления — прежде всего венозная обструкция, артериализация и узловая гиперплазия.

В связи с новым взглядом на патогенез ЦП основной задачей лечения становится контроль активности заболевания и обеспечение венозного оттока, обуславливающего более низкое тканевое давление.

Стандартная терапия ЦП должна включать устранение этиологического фактора, воздействие на ведущие звенья патогенеза прогрессирования патологии, купирование или уменьшение степени тяжести клинических проявлений (лечение портальной гипертензии, коррекция отеочно-асцитического синдрома, терапия и профилактика печеночной энцефалопатии). Этиологическое лечение цирроза, обусловленного вирусными гепатитами В, С и D, предполагает применение препаратов интерферона и других противовирусных средств. Оно осуществимо только в том случае, если пациент находится в состоянии компенсации. Первостепенной задачей симптоматической терапии при поступлении больного в стационар является борьба с проявлениями портальной гипертензии. Наиболее частыми признаками декомпенсации ЦП являются асцит или отеочно-асцитический синдром, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гипертензивная портальная гастро-, энтеро- или колонопатия, которые могут сопровождаться гепаторенальным синдромом и гиперспленизмом. При метаболическом циррозе необходимо провести коррекцию обмена веществ, бороться с инсулинорезистентностью. В отношении элиминации главного причинного агента важно полностью исключить употребление алкоголя.

К задачам патогенетической терапии относятся снижение функциональной нагрузки на гепатоциты, устранение явлений холестаза, уменьшение степени перекисного окисления липидов, угнетение аутоиммунных механизмов и предупреждение фиброгенеза.

Лечебное питание при ЦП должно быть сбалансированным, полноценным и дробным. Энергетическая ценность рациона должна составлять 2000–2800 ккал. При наличии печеночной энцефалопатии согласно рекомендациям Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию содержание белка в рационе должно составлять 1–1,5 г/кг массы тела для поддержания положительного азотистого баланса. При гиперлипидемии и сахарном диабете количество углеводов в рационе уменьшается до 180–200 г/сут за счет исключения легкоусвояемых углеводов.

Фармакотерапия ЦП включает препараты, снижающие образование аммиака в кишечнике (рифаксимин, лактулоза, пробиотики); лекарственные средства, связывающие аммиак в крови; гепатопротекторы (адemetионин,

L-орнитин L-аспартат) и препараты с другими механизмами действия (флумазенил, цинк, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, бромкриптин).

Известно, что при ЦП в 2 раза сокращается активность жизненно важных реакций трансметилирования, в 5 раз снижается транссульфурирование, уменьшается концентрация глутатиона, на 30% падает активность метиладенозинтрансферазы, а также уровень адemetионина — природной натуральной аминокислоты, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. Адemetионин прежде всего действует как коэнзим и донатор метильной группы во многих реакциях трансметилирования, что является важным метаболическим процессом у человека и у животных.

Применение S-адemetионина восполняет дефицит этой важной субстанции, нормализует захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделения в канальцы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов). При печеночной энцефалопатии S-адemetионин оказывает антихолестатический эффект, улучшает когнитивные функции, снижает депрессию, способствует нормализации сна, уменьшает общемозговые симптомы и восстанавливает скорость мозгового кровотока в зонах его снижения.

По данным исследования Mato J.M. et al. (1997), на фоне применения S-адemetионина двухлетняя выживаемость больных алкогольным циррозом (класс А и В по Child-Pugh) составила 90% vs 73% в группе контроля ( $p < 0,05$ ). В исследовании Di Pergi T. (1999) летальность или потребность в трансплантации за 2-летний период при лечении S-адemetионином в дозе 1200 мг/сут составила 12 и 29% в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Одним из направлений симптоматической терапии цирроза является устранение гемодинамических нарушений, в частности портальной гипертензии. Так, при увеличении объема циркулирующей крови назначаются диуретики (спиронолактон, фуросемид, торасемид). В случае увеличения сердечного выброса необходимо введение неселективных  $\beta$ -блокаторов (пропранол или надолол). При висцеральной артериальной вазодилатации обоснованным будет назначение вазоконстрикторов (вазопрессина, соматостатина). При констрикции портальной и коллатеральных вен назначаются вазоконстрикторы (нитраты, клонидин, молсидомин) и блокаторы кальциевых каналов. При увеличении тока крови по варикозно расширенным венам пищевода необходимо применение прокинетиков, повышающих тонус НПСМ (метоклопрамид, домперидон, итоприд).

Лечение отеочно-асцитического синдрома включает соблюдение низкосолевой диеты, назначение антагонистов альдостерона (спиронолактон) в комбинации с петлевыми диуретиками.

Одним из наиболее грозных осложнений ЦП является бактериальная транслокация. При прогрессирующем циррозе наблюдается дефицит желчных кислот как результат печеночной недостаточности и холестаза. В условиях дефицита желчных кислот снижается бактерицидность желчи, что приводит к избыточному бактериальному росту в кишечнике, нарушению моторики билиарного и кишечного трактов, незавершенному гидролизу липидов. Вследствие патологических изменений состава микрофлоры развивается эндотоксемия. Микробы и токсины из кишечника поступают в кровь через систему портальной вены, активируются клетки Купфера — источник избыточной продукции TNF и других гепатотоксических провоспалительных цитокинов. При выраженном дисбиозе увеличивается эндогенное образование алкоголя, оказывающего повреждающее действие на паренхиму печени. Дисбиоз ведет к разрушению пищеварительных панкреатических ферментов, диспепсии. Проникновению токсинов в общий кровоток способствуют энтеро- и колонопатии, развивающиеся вследствие портальной гипертензии. Стенка

этих отделов кишечника становится проницаемой, что еще более повышает вероятность транслокации кишечных бактерий в русло портальной вены. Бактериальная транслокация проявляется многочисленными системными эффектами: болями в суставах, изменениями кожи, лимфаденитом и др. Косвенным свидетельством попадания бактерий кишечной группы (эшерихий, энтерококков и др.) в кровь большого может служить их обнаружение в моче. Нарушенная функция кишечника требует восстановления и поддержания нормального состава кишечной микрофлоры. Степень выраженности подобных изменений толстой кишки варьируется в зависимости от этиологии и класса ЦП.

Существует «теория двух ударов» известного итальянского гепатолога А. Albillos, которая объясняет патогенез микробной транслокации желудочно-кишечного тракта при ЦП. Под первым ударом подразумевается ослабление системного иммунитета и увеличение пассажа бактерий через мезентериальные кишечные лимфатические узлы. Второй удар предполагает непосредственно бактериальную транслокацию в желудочно-кишечный тракт, которая приводит к активации иммунной системы и развитию такого грозного осложнения, как спонтанный бактериальный перитонит.

По данным экспериментального исследования М. Pinzani (2013), у крыс с ЦП в слизистой тонкой кишки возникает окислительный стресс, повышается активность ксантиноксидазы, перекисное окисление и содержание сахара в щеточной кайме, а также нарушается кишечный пассаж.

Бактериальная транслокация значительно отягощает течение ЦП и может стать причиной кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, рефрактерного асцита и гепаторенального синдрома.

Следует отметить, что при ЦП у большинства пациентов возникает абдоминальная боль, метеоризм и диспепсия. Частота симптомов кишечной дисфункции увеличивается по мере повышения класса ЦП. Нормальный состав микрофлоры при ЦП класса А (по классификации Child-Pugh) наблюдается только у 8% пациентов. Для уменьшения роста патологической микрофлоры и устранения дисбиотических явлений широко используется антибактериальный препарат рифаксимин. Это полусинтетический антибиотик, который подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу, угнетает синтез РНК и белков бактерий и обладает широким спектром действия. Отсутствие метаболизма в печени (без вовлечения системы р450) делает его препаратом выбора для лечения контаминации патологической микрофлорой.

По данным исследования В.В. Овсянниковой (2011), применение рифаксимины в дозировке 1200 мг/сут и лактулозы в течение 10 дней каждого месяца (3 мес) на фоне базисной терапии ЦП увеличивает эффективность лечения воспалительно-дисбиотических изменений слизистой оболочки тонкого кишечника и снижает проявления печеночной энцефалопатии.

Исследование Bass et al. (2010), в котором участвовали 299 человек с рецидивирующей печеночной энцефалопатией, показало, что применение рифаксимины в дозировке 550 мг 2 раза в день в течение 6 мес снижает количество эпизодов печеночной энцефалопатии и частоту госпитализации.

Рассматривая ЦП как хроническое обструктивное заболевание капилляров, некоторые авторы обосновывают назначение пентоксифиллина, который является ингибитором синтеза TNF клетками Купфера и другими иммунокомпетентными клетками. Эффективность его применения была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. Работа Akriviadis E. (2000) показывает, что использование пентоксифиллина в дозировке 400 мг 3 раза в день в течение 4 нед приводит к достоверному снижению летальности с 46 до 25% и уменьшению частоты возникновения гепаторенального синдрома.

Подготовила Анастасия Лазаренко





# Коліфагіна

ПРО

*Bifidobacterium Breve BR03*  
*Lactobacillus Rhamnosus LR06*

Природньо

Достатньо

Передбачено

Синбіотично



- Коліфагіна ПРО містить *Bifidobacterium Breve BR03* та *Lactobacillus Rhamnosus LR06*, два генетично типові запатентовані, які виживають при кімнатній температурі, та фруктоолігосахариди пребіотичних волокон, які сприяють бактеріальній колонізації та цілісності імунної системи.  
- Коліфагіна ПРО виготовлена згідно складної запатентованої технології (мікрокапсуляції), що дозволяє бактеріям проходити через шлунковий бар'єр, досягаючи кишечника живими та життєздатними.  
- *Bifidobacterium Breve BR03* та *Lactobacillus Rhamnosus LR06* виявилися особливо ефективними для нормалізації порушеної кишкової екосистеми, стимулюючи природню фізіологічну реакцію імунної системи кишечника, необхідну для підтримки кишкового та сечостатевого гомеостазу.  
- Коліфагіна ПРО у флаконах не містить глютену та лактози.  
ПОКАЗАННЯ: Коліфагіна ПРО у флаконах корисна у відновленні здорового балансу кишкової бактеріальної флори та як доповнення для загального зміцнення стану уrogenітального тракту. Зокрема, у випадку: ятрогенної діареї (викликані антибіотиками та/або іншими препаратами, що викликають пронос); діареї мандрівників (також в якості профілактики); допоміжного засобу при лікуванні циститів і вульвовагінітів як додатку до спеціальних ліків та при попередженні симптомів спалаху кишкового дисбактеріозу; синдрому подразненого кишечника.  
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА: дітям (старше 3 років) – 1 флакон на день протягом 10 днів; дорослі – 1-2 флакона на день 10-15 днів, при необхідності повторювати курс щомісяця. Переважно слід приймати натщесерце. При лікуванні антибіотиками перед вживанням Коліфагіна ПРО у флаконах необхідно зачекати як мінімум 3 години.  
Для того, щоб ефективно знизити ризик діареї мандрівників, вживання Коліфагіна ПРО у флаконах слід розпочати принаймні за тиждень до поїздки та продовжувати протягом поїздки.  
Склад: у крист. - суха фаза: сахароза; *Bifidobacterium Breve BR03* (> 1,00 млрд. К/О), *Lactobacillus Rhamnosus LR06* (> 1,00 млрд. К/О); картопляний мальтодекстрин; антиагломерант; діоксид кремнію; у флаконі - рідка фаза: вода, фруктоолігосахариди (2500,00 мг), ароматизатор малини, консерванти: калію сорбат, бензоат натрію; ароматизатор ванілі; підсолоджувачі: сукралоза, сорбітол рідкий 70 %, регулятор кислотності: лимонна кислота.

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про Коліфагіна ПРО можна ознайомитись в листку-вкладишу.



# Последипломный курс EAGEN «Микрофлора кишечника у здоровых и больных»: европейские знания и опыт в Украине

3-4 апреля на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика проходила XVI Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины «Пути повышения качества лечения гастроэнтерологических больных». Организаторами этого открытого образовательного проекта традиционно выступили сотрудники кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, а научным руководителем – заведующая кафедрой, главный гастроэнтеролог МЗ Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко. Во второй день гастрошколы состоялся последипломный курс Европейской ассоциации гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN) «Микрофлора кишечника у здоровых и больных», который на высоком уровне провели лекторы из Австрии, Сербии, Германии, Италии и Швеции под руководством профессора Питера Малфертайнера – одного из авторов Маастрихтских консенсусов. Слушателями курса стали более 400 гастроэнтерологов и врачей других специальностей, которые восполняли специальную возможность пополнить свои знания современными представлениями о физиологической роли кишечной микрофлоры человека, ее участии в патогенезе различных заболеваний, возможностях коррекции микробиоценоза.

## Микробиом кишечника человека и его физиологическая роль

Профессор Томица Милосавлевич (Сербия) посвятил свой доклад физиологическим функциям микрофлоры кишечника.

Как известно, И.И. Мечников еще в начале XX века рассматривал возможность влияния на микрофлору кишечника в целях увеличения продолжительности жизни человека. Начало XXI века было ознаменовано важнейшими открытиями в области изучения микробиома. Этим термином обозначается совокупность всей микрофлоры, обитающей в кишечнике отдельного индивида. По современным представлениям все человечество разделено на три основных энтеротипа микробиома в зависимости от преобладания в нем *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Важно отметить, что качественный состав микрофлоры тесно связан с возрастом человека, его рационом, влиянием окружающей среды и различных лекарственных средств. Крайне сложно культивировать все виды микроорганизмов, которые населяют кишечник человека. К счастью, в последнее время появился новый метод изучения микробиома – метагеномные исследования, которые позволяют оценить геномное содержание образца экосистемы. В ходе метагеномных исследований выяснилось, что у всех людей присутствует минимальный функциональный бактериальный геном. Набор генов микробиома в 150 раз больше, чем набор генов у самого человека. Таким образом, более 99% генов в организме человека имеют бактериальное происхождение.

Микробиом кишечника – разнообразная и динамичная экосистема. В норме взаимодействие между бактериями кишечника и макроорганизмом-носителем является симбиотическим. Микробиом играет важную роль в поддержании гомеостаза. Он обеспечивает нормальную физиологическую функцию кишечника, процессы пищеварения и метаболизма. Кроме того, микробиом оказывает влияние на связь между центральной нервной системой и ЖКТ. В целом микробиом кишечника выполняет три важнейшие функции: метаболическую (пищеварение), защитную (иммунитет организма-носителя) и алиментарную (участие в обеспечении функций иммунной системы, влияние на дифференциацию и рост клеток).

Основными критериями здоровой экосистемы ЖКТ является эффективное пищеварение и всасывание продуктов питания, отсутствие желудочно-кишечных заболеваний, стабильный состав нормальной микрофлоры, эффективный иммунный статус и хорошее самочувствие.

Профессор Гюнтер Керш (Австрия) в своем докладе раскрыл тему эволюции кишечной микрофлоры на протяжении жизни человека.



В настоящее время тема микробиома является наиболее популярной в гастроэнтерологии. Данные последних исследований говорят о том, что разнообразие микрофлоры кишечника – ключевое условие сбалансированного врожденного иммунитета. Разнообразие микрофлоры может уменьшаться под действием таких факторов, как антибиотикотерапия и рацион, богатый жирами и углеводами.

Первичная колонизация ЖКТ новорожденного происходит в родовых путях матери. Процесс становления микробиологического разнообразия может занять 1-2 года. На формирование микробиома новорожденного влияют тип родов, санитарные условия, назначение антибиотиков новорожденному и матери, характер грудного вскармливания. Еще в самом начале жизни ребенка состав микрофлоры способен определить предрасположенность к ожирению или сахарному диабету 2 типа. Кроме того, состав микрофлоры может предрасполагать к воспалительным заболеваниям кишечника.

Старение также существенно влияет на качественный состав микробиома, приводит к снижению моторики кишечника, ослабляет процессы бактериовыделения, изменяет ферментативные процессы. Кроме того, во время старения возрастают хронические вялотекущие воспалительные процессы (Biagi E., 2010). После 100 лет симбиотической связи с человеческим организмом микрофлора начинает перестройку и обогащение состава факультативных анаэробов. У долгожителей наблюдается снижение количества противовоспалительных микроорганизмов и компенсаторное увеличение протеобактерий.

## Микрофлора и «болезни цивилизации»

Профессор Антонио Гасбаррини (Италия) рассказал о связи микрофлоры кишечника и метаболического синдрома.

Как уже было сказано, каждый человек имеет свой энтеротип микробиома. Понятие энтеротипа подразумевает под собой тип микробных генов, которые преобладают в кишечнике человека. По данным последних исследований, существует 3 базовых энтеротипа. Тем не менее энтеротип каждого человека уникален, так как формируется под влиянием множества факторов. У взрослого человека при здоровом образе жизни и сбалансированном рационе энтеротип остается в стабильном состоянии. Изменение энтеротипа микробиома и развитие различных патологий тесно связаны между собой. Тем не менее точная причинно-следственная связь между указанными событиями не выяснена.

Рацион человека является решающим фактором формирования энтеротипа микробиома. Переход с продуктов животного происхождения на продукты растительного происхождения приводит к изменению энтеротипа. Таким образом микробиом человека адаптируется под различные типы рациона. Такая способность, по всей видимости, обусловлена миллионами лет эволюционного процесса, в ходе которого нашим предкам приходилось питаться разными видами пищи.

Микробиом кишечника тесно связан с трофической и метаболической функцией. Микрофлора кишечника является отличным анаэробным энергетическим биореактором. Нарушение энтеротипа микробиома может способствовать развитию ожирения и сахарного диабета. У людей, страдающих ожирением, наблюдается резкое падение

бактериального разнообразия и качественного состава микрофлоры: снижение количества *Bacteroidetes* и пропорциональное увеличение количества *Firmicutes*. Последствием таких изменений становится повышение поглощения типичных углеводов «западной диеты» и ускорение метаболизма поглощенных сахаров (Tilg H., 2009).

В эксперименте на животных было доказано, что пересадка микрофлоры от особей с ожирением на 60% повышает объем жировой массы у стерильных особей (Backhed et al., 2004). Передача кишечной микрофлоры тесно связана с фенотипом ожирения. Таким образом, в контексте изучения микробиома метаболический синдром можно рассматривать как инфекционное заболевание, которое способно передаваться ребенку от матери еще во время грудного вскармливания.

В то же время новые открытия в области микробиома расширяют терапевтические возможности такой методики, как трансплантация кишечной микрофлоры. Например, трансплантация кишечной микрофлоры от доноров без лишнего веса приводит к повышению чувствительности к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом.

Профессор Питер Малфертайнер (Германия) осветил такой вопрос, как связь микрофлоры кишечника и печеночной энцефалопатии.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – нервно-психический синдром, проявляющийся расстройствами поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленный метаболическими расстройствами вследствие острой печеночной недостаточности. Наличие ПЭ и цирроза печени у пациента проявляется изменением состава кишечного микробиома. Так, у больного с циррозом печени было выявлено значительное повышение количества *Enterobacteriaceae*, *Alcaligenaceae*, *Fusobacteriaceae* и снижение количества *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* (Jasmohan S. Bajaj et al., 2012). Одной из гипотез патогенеза ПЭ при циррозе печени является выделение кишечной микрофлорой продуктов метаболизма, обладающих нейротоксичными свойствами (McPhail et al. 2010).

В фокусе внимания последних исследований находится изучение влияния на кишечную микрофлору и продукты ее метаболизма с целью терапии ПЭ на фоне цирроза печени. В целях воздействия на микробиом пациентам с циррозом печени и минимальными проявлениями ПЭ назначали антибиотик рифаксимин. Антибиотикотерапия приводила к повышению качества жизни и улучшению когнитивных функций больных с ПЭ (Sidhu et al., 2011). Кроме того, рифаксимин улучшал системную гемодинамику и почечную функцию у пациентов с алкогольным циррозом и асцитом (Georgios N. Kalambokis et al., 2012). Важно отметить, что в данном случае антибиотикотерапия влияет не столько на сам микробиом больного, сколько на продукты метаболизма микробиома, которые задействованы в патогенезе ПЭ.

Профессор Хайнз Хаммер (Австрия) рассмотрел взаимосвязь микрофлоры кишечника и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

НАЖБП становится актуальной проблемой здравоохранения в связи с увеличением распространенности этого

Продолжение на стр. 46.



## Последипломный курс EAGEN «Микрофлора кишечника у здоровых и больных»: европейские знания и опыт в Украине

Продолжение. Начало на стр. 45.

заболевания и его важной роли как компонента метаболического синдрома и патогенетического звена СД 2 типа. Последние исследования подтверждают связь между НАЖБП и изменением микробиома человека. Так, у пациентов с НАЖБП отмечается повышение процента *S. sordoides* и снижение процента *Bacteroidetes* в фекальной флоре (Mouzaki M. et al., 2013). В свете последних научных открытий можно сделать вывод, что кишечный дисбактериоз и избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике играют важную роль в патогенезе неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени, а пробиотики способны улучшить функцию печени и влиять на инсулинорезистентность у больных с НАЖБП. Сегодня можно уверенно рассматривать назначение пробиотиков как одну из терапевтических опций при НАЖБП. Назначение пробиотиков способно снизить уровень АЛТ, общего холестерина, TNF- $\alpha$  и снизить резистентность периферических тканей к инсулину у пациентов с НАЖБП. Таким образом, модуляция микрофлоры кишечника становится новым методом лечения НАЖБП (Yan-Yan Ma et al., 2013).

**Профессор Ларс Люндель (Швеция)** рассказал о влиянии бариатрической хирургии на микрофлору кишечника.

Резкое снижение веса у больных с ожирением приводит к изменениям в составе микрофлоры кишечника, независимо от причины похудения. В составе микробиома дистальных отделов кишечника у пациентов с ожирением преобладают Firmicutes, в то время как у больных без лишнего веса либо при снижении массы тела – Bacteroidetes (Ley et al., 2006). Проведение операций по шунтированию желудка обеспечивает быстрое снижение массы тела пациентов, что в свою очередь может приводить к значительным изменениям в микробиоме. Результаты одного из исследований показали, что вскоре после проведения мальабсорбтивной бариатрической операции у больного с СД 2 типа наблюдалась стойкая взаимосвязь между снижением уровня глюкозы натощак и снижением уровня желудочного ингибиторного пептида (Guidone et al., 2006). Кроме того, было проведено изучение влияния операций по шунтированию желудка на качественный состав микрофлоры человека. Результаты этих исследований показали, что сразу после проведения операции происходит быстрое изменение микробиома. После операции 37% микроорганизмов относились к типу Proteobacteria (Kong L. et al., 2013). Важно также отметить, что в эксперименте на животных пересадка кишечной микрофлоры от прооперированных особей приводила к быстрому снижению массы тела у животных, которым не проводили операцию (Liou et al., 2013).

### Helicobacter pylori как представитель микробиома ЖКТ

Интересный доклад сделал профессор П. Малфертайнер. Он отметил, что желудок занимает уникальное место в пищеварительной системе благодаря своей кислотной среде. Большинство видов бактерий не способны выжить в таких условиях. Единственным микроорганизмом, который имеет возможность колонизировать данный отдел ЖКТ, является *Helicobacter pylori*. В такой ситуации возникают вполне закономерные вопросы:

1. Может ли *H. pylori* представлять собой микробиом желудка?

2. Способен ли *H. pylori* быть полезным для человека?

Некоторые ученые высказывали мнение о том, что нейтрофил-активирующий белок *H. pylori* может снижать чувствительность к аллергенам при бронхиальной астме. Однако более крупные исследования опровергли данную гипотезу: статистически значимой зависимости между присутствием *H. pylori* в желудке и заболеваемостью бронхиальной астмой не наблюдалось (Chaogan Yu et al. 2013). Таким образом, убедительных свидетельств, подтверждающих пользу *H. pylori* для организма человека, не было найдено.

Современные представления ученых говорят об ином: хеликобактерная инфекция приводит к развитию хронического активного гастрита, что обуславливает предрасположенность пациента к диспепсии, язвенной болезни, фармакоиндуцибельным нарушениям и желудочной неоплазии. Инфицирование *H. pylori* в детском возрасте, длительное пребывание этого микроорганизма в желудке может вызывать хронический атрофический гастрит и рак желудка. Среди всех известных инфекционных возбудителей *H. pylori* несет наиболее высокий риск развития онкопатологии желудка (Catherine de Martel et al., 2012).

Тем не менее *H. pylori* – не единственный фактор желудочного канцерогенеза. Важными условиями канцерогенеза

являются также вирулентность конкретного штамма *H. pylori*, генетическая предрасположенность и воспалительный ответ организма хозяина. Существующие штаммы *H. pylori* имеют различную вирулентность, которая влияет на риск развития рака желудка. Кроме того, при наличии *H. pylori* в желудке важным фактором канцерогенеза является качественный состав рациона питания. В недавних исследованиях было доказано, что высокое потребление соли обостряет *H. pylori*-индуцированный канцерогенез (Jennifer A. Gaddy et al., 2013). Имеются также данные о том, что качественный состав микрофлоры ЖКТ существенно варьирует при неатрофическом гастрите и интестинальном типе рака желудка, что может говорить о влиянии микробиома кишечника на *H. pylori*-индуцированный канцерогенез (Francisco Aviles-Jimenez, 2014).

Как можно заметить, большинство факторов канцерогенеза так или иначе связаны с присутствием *H. pylori* в желудке. Следовательно, именно эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективной и экономически выгодной стратегией профилактики рака желудка. Благодаря такому подходу в развитых странах удалось добиться снижения заболеваемости раком желудка на 39% (Jun-Ling Ma et al., 2012).



### Антибиотикотерапия и кишечная флора

В своем докладе профессор Т. Милосавлевич (Сербия) осветил влияние антибиотиков на состояние кишечной микрофлоры.

Когда речь заходит о долгосрочном эффекте антибиотикотерапии, пристальное внимание обычно уделяют проблеме развития антибиотикорезистентности. В основе этой глобальной проблемы здравоохранения лежит множество причин, начиная от современных технологий пищевой промышленности, в которой повсеместно задействованы антибиотики, и заканчивая нерациональным применением противомикробных препаратов в медицине. Нерациональное использование антибиотиков является основным фактором развития резистентности. Следует отметить, что согласно современным воззрениям именно ЖКТ является резервуаром формирования антибиотикорезистентности в человеческом организме. Краткосрочные последствия антибиотикотерапии заключаются в тяжелых изменениях уже через неделю терапии. При этом происходит снижение бактериального разнообразия как в микробиоме глотки, так и кишечника. Долгосрочные последствия нередко выражаются в сохранении нарушений состава микрофлоры на протяжении 4 лет после лечения антибиотиками (Jarnberg S. et al., 2010).

На сегодня микробиом кишечника рассматривается как резервуар генов антибиотикорезистентности. Кишечник может быть источником генов резистентности к аминогликозидам и бета-лактамам даже в отсутствие недавней экспозиции антибиотиками (Fouhy et al., 2014). Таким образом, дальнейшая работа исследователей должна быть направлена на оптимизацию антибиотикотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента и возможных краткосрочных и долгосрочных последствий применения противомикробных препаратов.

### Кишечная микрофлора как средство терапии

Профессор А. Гасбаррини описал современные достижения в методике трансплантации кишечной микрофлоры (ТКМ).

Методика ТКМ представляет собой введение фекальной суспензии, полученной от здорового донора, в ЖКТ

больного человека. Еще несколько десятков лет назад эта методика рассматривалась как один из приемов нетрадиционной медицины. На сегодняшний день множество исследований демонстрируют эффективность ТКМ в терапии различных патологий ЖКТ. ТКМ почти полвека успешно используется в лечении инфекции *Clostridium difficile*. С 1958 г. более 600 пациентов с псевдомембранозным колитом прошли процедуру ТКМ с показателем успеха около 95%. В настоящее время по причине роста количества резистентных штаммов *S. difficile*, а также в связи с признанием активной роли микрофлоры ЖКТ в патогенезе гастроэнтерологических заболеваний, актуальность ТКМ в клинической практике повышается. ТКМ-методика может применяться при инфекции *S. difficile* как последняя действенная терапевтическая опция в случае неэффективности противомикробного лечения. Кроме того, данная методика применима в случае воспалительных заболеваний кишечника, синдроме раздраженного кишечника, других воспалительных/аутоиммунных заболеваний, патологиях печени, СД и метаболическом синдроме, онкологических заболеваниях ЖКТ, неврологических и психиатрических расстройствах.

По сей день открытым остается вопрос определения оптимального донора кишечной микрофлоры. Для трансплантации можно использовать микрофлору близкого родственника пациента либо анонимного донора. Несмотря на жесткие требования, связанные с риском передачи инфекции или генетических факторов развития тяжелых заболеваний, недостатка в донорах кишечной микрофлоры не наблюдается (Bakken J.S. et al., 2011).

Процедура ТКМ не представляет большой сложности. В зависимости от требуемой области колонизации ЖКТ используются следующие методы введения кишечной микрофлоры: гастроскопия, колоноскопия, самостоятельная клизма, а также введение микрофлоры с помощью назогастрального зонда.

Несмотря на множество нерешенных методологических вопросов, таких как выбор донора, условия хранения и оптимальные пути введения микрофлоры, ТКМ успешно используется при различных гастроэнтерологических патологиях, а в случае *S. difficile*-инфекции, резистентной к антибиотикам, является наиболее эффективной терапевтической опцией.

### Пробиотики и пребиотики

Профессор Н.В. Харченко рассказала о роли про- и пребиотиков в комплексном лечении пациентов с нарушениями биоценоза кишечника.

Опираясь на последние научные достижения, микрофлору кишечника можно назвать отдельным органом, который агрессивен к чужеродным микроорганизмам. Микрофлора кишечника ведет постоянную борьбу за место в биотопах слизистой оболочки кишечника. Нарушение внутренней экологии человеческого организма наблюдается при самых различных заболеваниях, а восстановление биоценоза кишечника представляет собой сложный многоэтапный процесс.

Основным методом коррекции биоценоза кишечника является обеспечение благоприятных условий для жизни микрофлоры: диетотерапия, коррекция процессов пищеварения, восстановление слизистой оболочки кишечника, назначение пре- и пробиотиков. Диетотерапия должна обеспечить соответствие пищевого рациона функциональным возможностям организма при сохранении его полноценности. Следует также учитывать качество пищи, так как в пищевой промышленности повсеместно используются антибиотики и другие вещества, оказывающие негативное влияние на микрофлору.

Пробиотики и пребиотики занимают важное место в лечении дисбиоза. При дисбиозе I степени в комплексной терапии используются пребиотики. Эти вещества не перевариваются кишечными соками, но подвергаются микробной ферментации и селективно стимулируют рост и активность представителей нормальной микрофлоры кишечника (Маев А.В. и соавт., 2010; Balongue J. et al., 1997). При дисбиозе II-III степени в комплексную терапию включают различные виды пробиотиков в зависимости от данных бактериограммы пациента. Пробиотики обладают широким спектром свойств и способны благоприятно воздействовать на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса при различных гастроэнтерологических патологиях (Ritchie M.L. et al., 2012).

Клиницистам следует понимать, что успешного восстановления биоценоза кишечника можно добиться лишь при использовании комплексного многоэтапного подхода, который должен быть адаптирован под индивидуальные особенности пациента.

Подготовил **Игорь Кравченко**  
Фото автора



# Транзиторна лактазна недостатність у дітей

**Лактазна недостатність (ЛН) є значною проблемою клінічної медицини, враховуючи її розповсюдженість. За даними зарубіжних джерел (Е.А. Gudman-Hoyer и S. Jarnum 1999), розповсюдженість ЛН у різних регіонах різноманітна: у жителів Швеції та Данії становить 3%, Фінляндії – 16% (J. Jussila, M. Isokoski, K. Launiala 1990), Великої Британії – 20-30%, Франції – 42% (J. Cuddewec et al., 1992), у населення країн Південно-Східної Азії, афроамериканців США – 80-100% (B. Berris et al., 1999), європейської частини Росії – 16-18% (Е.О. Корнієнко, 2008). На сьогодні проблема транзиторної ЛН (ТЛН) у дітей грудного віку є актуальною, що обумовлено частотою її зустрічаємості та клінічними проявами, які значно погіршують якість життя дитини та непокоять батьків (Д.В. Усенко, 2009; О.Г. Шадрін, 2012; Ю.В. Марушко та співавт., 2013; М.В. Неуман, 2006).**

## Патогенез

За даними літератури, ЛН зустрічається у 15-30% дітей грудного віку, найчастіше у перші місяці життя, і має транзиторний характер (А.И. Хавкин, 2009, R. Arroyo, 2010, E. Sibley, 2004). Це пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями грудних дітей, особливо недоношених, у яких спостерігаються функціональна незрілість ентероцитів та низька активність лактази (А.И. Хавкин, Н.С. Жигарева, 2009; М.В. Неуман, 2006). Неврахування цих даних впливає на тривалість клінічних симптомів ТЛН: спостерігаються зригування, метеоризм, кишкові кольки та пінисті випорожнення з кислим запахом, неспокій тощо. Клінічні прояви ТЛН негативно впливають на якість життя дитини, посилюють її роздратованість, погіршують сон та апетит, що сповільнює темп фізичного та психомоторного розвитку. ЛН сприяє розвитку дисбіозів кишечника, алергічних реакцій тощо (В.П. Мисник, 2007; Е.А. Корнієнко и соавт., 2006; А.И. Хавкин, Н.С. Жигарева, 2009; Д.В. Усенко, 2009; R. Arroyo et al., 2010; O. Rudzевичієne, I. Narkeviciute et al., 2004).

ЛН – захворювання, яке спричиняє виникнення синдрому мальабсорбції та обумовлене порушенням розщеплення лактози в тонкій кишці (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2009).

Лактаза – єдиний в організмі людини фермент, який розщеплює лактозу, знаходиться на апікальній поверхні щіткової кайми ентероцита, зафіксований на його клітинній мембрані. Експериментальними дослідженнями доведено, що високу активність ферменту забезпечують тільки зрілі, функціонально активні ентероцити, а різноманітні патологічні чинники зумовлюють пошкоджуючу дію на ворсини кишечника та стан ентероцитів, спричиняючи розвиток ЛН (Д.В. Усенко, А.В. Горелов, 2009).

Лактаза з'являється на 10-12-му тижні гестації та з 24-го тижня починається зростання рівня її активності, який досягає максимуму на момент народження. З 17-го по 24-й тиждень гестації найбільша активність спостерігається у клубовій кишці, потім активність у проксимальному та дистальному відділах кишечника вирівнюється. З 28-го по 34-й тиждень гестації активність лактази дорівнює 30% від її рівня на 39-40-й тижні гестації (А.Г. Талалаев, 1992; М.М. Lerch et al., 1991).

За даними більшості авторів, виражене зниження активності лактази у людини відбувається до 3-5 років (Q.W. Spender et al., 1989). Початок зниження активності лактази відбувається наприкінці 1-го року життя дитини (до 24 міс активність лактази зворотно пропорційна віку), у шкільному періоді рівень її стабільний, після 5 років зниження активності лактази більш виражене (L.A. Heitlinger et al., 1991). Механізми ЛН дорослого типу та вродженої ЛН співставні: порушується активація ферменту і його попередники накопичуються у комплексі Гольджі (E.S. Sterch et al., 1990). Це підтверджується даними про більш високу частоту ЛН у недоношених новонароджених за наявності у їхніх батьків інтолерантності лактози.

## Класифікація

Відповідно до міжнародної класифікації ЛН поділяється на первинну та вторинну (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2003; М.В. Неуман, 2006). Первинна ЛН проявляється у зниженні активності лактази при морфологічно незміненому ентероциті. Поділяється на вроджену, транзиторну (у недоношених дітей) та конституційну (дорослого типу).

Вроджена ЛН – це генетично детермінована, сімейна ЛН, успадковується за аутосомно-рецесивним типом, висока активність контролюється домінантним геном, а низька – рецесивним.

Транзиторна ЛН обумовлена функціональною незрілістю ентероцитів, зустрічається у новонароджених, особливо недоношених. Рівень активності лактази в тонкому кишечнику у новонароджених залежить від терміну гестації.

Конституційна ЛН – дорослий тип. Тривалість її розвитку є індивідуальною, характеризується сімейною схильністю до гіполактазії.

Коди за МКХ-10: E73.0 – вроджена ЛН, E73.1 – вторинна ЛН, E73.8 – інші види непереносимості лактози.

Вторинна ЛН пов'язана з пошкодженням ентероцитів, що призводить до зниження активності лактази. За даними М. Pfefferkorn та співавт. (2002), ступінь зниження активності лактази безпосередньо корелює зі ступенем атрофії ворсинок та інтенсивністю запалення слизової оболонки тонкого кишечника. Найчастіше вторинна ЛН виникає на тлі патології шлунково-кишкового тракту, за наявності гастроінтестинальних форм алергії, дисбіозу кишечника, а також при прийомі медикаментів, які пошкоджують слизову оболонку тонкої кишки (R. Arroyo et al., 2010).

У клінічній практиці значно переважає вторинна форма ЛН (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2009). О.Г. Шадрін та співавт. (2011) при обстеженні дітей раннього віку (n=50) з клінічними проявами ЛН встановив її первинний характер у 12% осіб, у решти пацієнтів (88%) вона мала вторинний характер.

## Клінічна картина

Виразність клінічної симптоматики при ЛН дуже варіабельна. Це обумовлено різним рівнем зниження активності ферменту, відмінністю біоценозу й індивідуальними особливостями чутливості кишечника, різною кількістю надходження з їжею лактози.

Початок клінічних проявів ЛН у дитини припадає на 2-4-й тиждень життя, коли інтенсивно збільшується добовий об'єм спожитого молока, а грудне молоко «дозріває», тобто в ньому збільшується вміст лактози. У більшості немовлят поступово з'являються та посилюються зригування у зв'язку з підвищенням внутрішньочеревного тиску, починаються кишкові кольки.

Для клінічної картини ТЛН характерні симптоми, пов'язані з ферментацією лактози молочнокислими бактеріями (метеоризм, здуття кишечника, пінисті випорожнення з кислим запахом); симптоми, обумовлені наявністю неферментованої лактози (рідкі, часті випорожнення); у деяких випадках

симптоми, пов'язані з розмноженням патогенної флори. Клінічні прояви ТЛН негативно впливають на якість життя дитини, збільшують роздратованість, погіршують сон та апетит, уповільнюється темп її фізичного та психомоторного розвитку (Е.А. Корнієнко и соавт., 2006; А.И. Хавкин, Н.С. Жигарева, 2009).

У клінічній практиці на ТЛН у дітей раннього віку вказують метеоризм, кишкові кольки, що виникають переважно одразу після годування, порушення частоти та характеру випорожнень (рідкі, пінисті, іноді з домішками слизу), відсутність самостійних випорожнень (О.Г. Шадрін та співавт., 2011), зниження рН калу <5,5.

## Діагностика

Відхилення від норми у нижченаведених методах без клінічних проявів не потребує лікувальних заходів (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2003, 2009).

Дієтодіагностика: зменшення диспепсичних симптомів при переведенні на гіпо-, безлактозну дієту.

Глікемічний навантажувальний тест із лактозою: рівень глікемії, що реєструється до та після навантаження лактозою, відображає сумарний результат розщеплення лактози та всмоктування моносахарів у тонкій кишці. На характер глікемічної кривої впливають рівень інсуліну та ступінь його збільшення при зростанні концентрації глюкози у крові. Ці обставини слід враховувати у дітей із порушеною толерантністю до глюкози. При гіперінсулінізмі результат тесту може бути хибно позитивним (Л.Я. Климов, 2000).

Визначення загального вмісту вуглеводів у калі відображає загальну здатність засвоєння вуглеводів. Напівкількісний метод розроблений для швидкої діагностики захворювання у дітей на грудному вигодовуванні. Цей метод не дає змоги диференціювати різні види дисахаридазної недостатності, однак разом із клінічними даними достатній для скринінгу та контролю правильності підбору дієти. У нормі у дітей грудного віку вміст вуглеводів у калі не повинен перевищувати 0,25%, а у дітей віком старше року – відсутнім. Результат тесту може виявитися хибно негативним, якщо при проведенні дослідження хворий не отримує адекватної кількості лактози з їжею. Можливе визначення екскреції різних вуглеводів (лактози, мальтози, сахарози, глюкози) методом тонкошарової хроматографії (Г.К. Филіппский и соавт., 1996).

Визначення рН калу – у нормі  $\geq 5,5$ ; знижується у разі ЛН.

Визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот дозволяє оцінити виразність бактеріальної ферментації вуглеводів у кишечнику. Спектр коротколанцюгових кислот залежить від виду вигодовування (при грудному вигодовуванні основним продуктом ферментації є оцтова кислота, при штучному – масляна) та стану біоценозу.

Водневий дихальний тест – один із найбільш розповсюджених методів діагностики ЛН у закордонній практиці, полягає у визначенні концентрації



Ю.В. Марушко

водню в повітрі при видиху до та після навантажування лактозою. Висока розповсюдженість методу пов'язана з його неінвазивністю (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2003). У 2008 р. був прийнятий Римський консенсус щодо використання водневих тестів, у яких викладені рекомендації міжнародних експертів щодо клінічної практики відносно показників та методів проведення дихальних тестів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Показники для проведення тесту на непереносимість лактози:

- підозри на первинну та вторинну непереносимість лактози;
- дослідження синдрому подразнення товстої кишки;
- непереносимість молока та молочних продуктів;
- непереносимість кондитерських виробів та шоколаду;
- дослідження здуття, метеоризму, скупчення газів;
- дослідження діареї або хронічної діареї;
- дослідження стеатореї;
- спостереження глютенної хвороби та інших випадків з атрофією кишкових ворсинок за умови, що первинна непереносимість лактози виключена шляхом проведення молекулярних генетичних тестів;
- хронічні запальні захворювання кишечника (з порушенням засвоєння вуглеводів) (M. Ledochowski, V. Ledochowski, 2008).

За даними літератури, концентрація водню досягає максимальних показників через 3 год після навантажування лактозою. Це дозволяє виміряти концентрацію водню двічі – натще та через 3 год після навантажування лактозою.

Для отримання достовірних результатів водневих дихальних тестів необхідні правильне ведення протоколу тесту, докладні записи. Також необхідно виявляти симптоми, що з'являються під час дослідження. Виявлення симптомів важливе не тільки для інтерпретації результатів тесту, а також для клінічних наслідків.

Вимірювати водень у повітрі, що видихається можна двома типами газоаналізаторів: стаціонарними та переносними. За допомогою стаціонарних аналізаторів можливо перевіряти дані поряд з аналізом лінійності та відтворення результатів.

На сьогодні в Україні зареєстровано портативний монітор для визначення водню у повітрі, що видихається. Перевагою цього апарату є те, що за необхідності проведення дослідження у дітей та немовлят застосовується спеціальна техніка відбору дихальних проб.

Продовження на стор. 48.



Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, Т.В. Іовіца,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Транзиторна лактазна недостатність у дітей

Продовження. Початок на стор. 47.

Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца та співавт. (2013) розробили методику проведення водневого дихального тесту для грудних дітей (Патент на корисну модель № 83552 «Спосіб діагностики транзиторної лактазної недостатності у дітей перших місяців життя»), для цього використовували маски для обличчя відповідного розміру. Маску щільно наклали на рот та ніс пацієнта, при цьому був відсутній відтік повітря. У процесі пробозбору використовували спеціальну систему, яка дозволяє перенаправляти повітря при видиханні у прибор. Процедура забору неважка, вона не переривала та не утруднювала дихання дитини.

При проведенні тесту на ЛН дитина приймає навантаження лактози 1-2 г на 1 кг маси тіла (не більше ніж 25 г), розчиненої у воді 10 мл на 1 кг маси тіла (не більше ніж 250 мл). Лактоза погано розчиняється у холодній воді, тому рекомендується використовувати теплу воду. Водень вимірюють до навантаження (базальний рівень) та через кожні 30 хв упродовж 3 год.

Позитивний дихальний тест на ЛН – підвищення рівня концентрації водню більше ніж на 20 ppm у порівнянні з базальним рівнем. При зростанні рівня водню в розмірах від 10 до 20 ppm результат тесту вважають «гранично позитивним». Крім цього, збільшення рівня водню на 10-20 ppm у порівнянні з базальним рівнем через 30 хв вказує на лактозозалежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику. Максимальне зростання

реєструється не раніше, ніж через 60 або 90 хв після навантаження, такий час необхідний незасвоєній частині лактози для того, щоб потрапити до товстого кишечника.

Визначення активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки є золотим стандартом для діагностики ЛН. Однак інвазивність методу обмежує його застосування.

Генетичне дослідження – для первинної ЛН дорослого типу характерною ознакою є наявність генів С/Т-13910 та С/Т-22018, розташованих на хромосомі 2q21 (Е. Sibley, 2004).

У сучасних умовах є усі можливості для своєчасної діагностики ЛН.

### Лікування

Терапію ЛН проводять з урахуванням віку дитини, доношеності чи недоношеності, типу ЛН (первинна чи вторинна) та ступеня проявів захворювання (гіпо- або алактазія) (В.П. Мисник, 2007; О.Г. Шадрін, 2012; М.В. Неуман). Існує потреба розробки нових підходів до терапії ЛН. Важливим у цьому плані є застосування лактази (Наказ МОЗ України № 69 від 29 січня 2013 р.). Однак необхідно визначити дозу ферменту лактази з урахуванням ступеня проявів ЛН, тривалість призначення ферменту. Застосування пробіотиків мало впливає на прояви виразної ЛН.

Нешодавні дослідження показали, що дуже часто ТЛН виявляється у дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами за рахунок функціональної

недостатності лактази та/або гіполактазії (D.J. Kanabar et al., 2001; M. Buchley, 2000).

У разі виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів на тлі ЛН лікувально-реабілітаційні заходи стосуються питань терапії основного захворювання (при вторинній ЛН), корекції харчування, застосування ферменту лактази. При цьому слід враховувати вік дитини (доношений/недоношений; грудний, ранній, старший), тип ЛН (первинна чи вторинна) та ступінь захворювання (гіпо- або алактазія).

При первинній ЛН в основі лікування лежить зменшення або повне виключення лактози у їжі та призначення ферменту лактази. Слід зазначити, що з раціону харчування дитини не потрібно повністю виключати лактозу, тому що вона є джерелом галактози, необхідної для «дозрівання» головного мозку та органів зору в перші місяці життя. Оскільки лактоза є живильним субстратом для молочнокислих бактерій, вона є важливою для підтримання біоценозу кишечника.

При вторинній ЛН проводиться лікування основного захворювання. Зниження кількості лактози у дієті дитини є тимчасовим та необхідним для відновлення слизової оболонки тонкої кишки. Якщо у дітей старшого віку це зробити не становить великих труднощів, то для дітей першого року життя молоко є незамінним продуктом.

За неможливості використання препаратів лактази у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, а також при штучному вигодовуванні використовують низьколактозні суміші. У разі штучного вигодовування використовують ступінчастий підхід до зниження вмісту лактози у дієті. Передусім комбінація звичайної адаптованої суміші з низьколактозною зменшує рівень лактози

у дієті до 2/3 загальної кількості вуглеводів. У якості альтернативи можуть бути використані кисломолочні суміші. Окрім оцінки динаміки клінічної картини захворювання необхідно проводити моніторинг рівня вуглеводів у калі для вирішення питання про необхідність подальшого зниження кількості лактози в харчуванні. При значному дефіциті лактази та зменшенні кількості лактози до 1/3 кількості вуглеводів слід переводити дитину на вигодовування безлактозними сумішами. Суміші на основі сої не вважаються препаратами вибору при дієтотерапії ЛН.

У зв'язку з цим кращим вибором корекції ТЛН для дітей грудного віку є використання препаратів на основі лактази.

У Дитячій клінічній лікарні № 5 м. Києва накопичено досвід діагностики та лікування дітей віком 1-6 міс життя з функціональними гастроінтестинальними розладами на тлі ТЛН. За результатами дослідження відмічено, що водневий дихальний тест – зручний, простий у виконанні та неінвазивний метод діагностики ТЛН. Водневий дихальний тест може бути використаний у дітей грудного віку як для первинної діагностики ЛН, так і для визначення ступенів проявів ТЛН та лактозозалежного бактеріального росту в кишечнику. Використання ферменту лактази сприяє швидкому усуненню явищ метеоризму, кишкових кольок, діарейного та диспепсичного синдромів, покращенню апетиту та сну; дає можливість збереження грудного вигодовування, яке є важливим чинником нормального розвитку дитини та профілактики низки захворювань. Попередні спостереження вказують на ефективність лактазовмісних препаратів (Ю.В. Марушко та співавт., 2013).



## Анкета читателя

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,  
03035, г. Київ, ул. Механізаторов, 2.

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

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

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

Подпись .....

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

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

.....

.....

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

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»? .....

На какую тему? .....

.....

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

.....



**О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования**

## Хронические энтериты у детей

**«В гастроэнтерологии особенно много нерешенных проблем в разделе заболеваний кишечника.**

**Исключив из номенклатуры кишечных болезней хронические энтериты и колиты, ничего не предложили взамен.**

**Между функциональными расстройствами кишечника типа синдрома раздраженной кишки, с одной стороны, и идиопатическими воспалительными заболеваниями типа язвенного колита и болезни Крона – с другой, образовался ничем не заполненный вакуум. Практическим врачам не ясно, как обозначать многочисленные болезни кишечника, которые еще недавно именовались хроническими энтеритами и колитами» (профессор Я.С. Циммерман).**

Продолжая разговор о многообразии заболеваний кишечника, начатый в февральском номере Медицинской газеты «Здоровье Украины» статьей «Между синдромом раздраженного кишечника и хроническим язвенным колитом», невозможно еще раз не сослаться на процитированное выше высказывание из книги известного российского гастроэнтеролога-терапевта, профессора Я.С. Циммермана, которое, безусловно, по-прежнему актуально и имеет непосредственное отношение к педиатрической практике. И если хронический неязвенный колит нашел свое отражение в «Протоколах диагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей», утвержденных приказом МЗ Украины № 438 от 26.05.2010 года, а также в приказе Министерства охраны здоровья № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» от 29 января 2013 года, что значительно уточнило и облегчило постановку этого диагноза в детском возрасте, то в отношении хронического энтерита ситуация несколько сложнее, так как это заболевание не нашло отражения в упомянутых протоколах. Поэтому представляется целесообразным осветить современные представления о хроническом энтерите у детей, ориентируясь на принятую форму протокола.

Прежде всего, следует подчеркнуть, что хронический энтерит – это заболевание тонкого кишечника, а хронический неязвенный колит – толстого, т.е. это различные процессы, затрагивающие различные отделы кишечника, несмотря на то что при обоих заболеваниях основным клиническим синдромом являются нарушения стула. Но при хроническом энтерите – это диарея, а при хроническом колите – преимущественно запор или, реже, смена запора поносом (так называемый запорный понос).

### Хронический энтерит

**Определение.** Хронический энтерит – полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежат воспалительные и дистрофические процессы в стенке тонкой кишки, что приводит к нарушению пищеварения, всасывающей, выделительной и двигательной функций органа и, как следствие, к прогрессирующему нарушению обмена веществ.

**Код по МКБ-10: K52.**

**Эпидемиология.** Хронический энтерит довольно распространенное заболевание в детском возрасте, но истинная частота его нивелируется нечеткостью диагностики. Хронический энтерит необходимо отличать от хронического энтероколита: последний термин является собирательным и охватывает различные по патогенетической сущности процессы.

**Классификация.** В педиатрической практике обычно используется рабочая классификация хронического энтерита, предложенная Б.Г. Апостоловым.

Выделяют следующие параметры:

– происхождение – первичные и вторичные;

– этиология – постинфекционные, аллергические, вследствие врожденных

ферментопатий; послеоперационные, смешанной этиологии;

– период заболевания – обострение, субремиссия, ремиссия;

– тяжесть – легкая, средней тяжести, тяжелая формы;

– течение – монотонное, рецидивирующее, непрерывно рецидивирующее, латентное;

– характер морфологических изменений – поверхностные, атрофические.

**Этиология.** Факторами риска хронического энтерита у детей являются повторяющиеся нарушения режима и характера питания, ранее перенесенные инфекционные заболевания (дизентерия, сальмонеллез, брюшной тиф, энтеровирусные инфекции), токсические факторы. Существенную роль играют также предшествующие или сопутствующие хронические заболевания пищеварительной системы, аллергия, нервно-психические факторы.

**Патогенез.** Под влиянием этиологических факторов нарушается барьерная функция тонкой кишки, снижается активность мембранных ферментов, нарушается пристеночное и полостное пищеварение. В просвете тонкой кишки задерживаются продукты гидролитического расщепления пищевых веществ (прежде всего глюкоза и фруктоза), которые не только удерживают воду и увеличивают ее секрецию, но и являются благоприятной средой для развития дисбактериоза. Кишечная стенка становится проницаемой для белка, в результате развития воспалительного процесса нарушаются трофические функции эпителия слизистой, прогрессируют дистрофические изменения, усиливаются нарушения пищеварения и моторики, появляются и нарастают нарушения белкового, жирового, углеводного, минерального и витаминного обмена, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью заболевания и возрастом детей.

**Клиническая картина** хронического энтерита у детей определяется тяжестью заболевания. При легком течении отмечаются лишь местные симптомы, связанные с нарушением функции кишечника. При среднетяжелом течении определяются также общие симптомы, обусловленные нарушением обмена веществ и функционального состояния других органов и систем. При тяжелом течении общие симптомы могут преобладать над местными. Легкие формы заболевания обычно малосимптомны, с монотонным течением; среднетяжелые и тяжелые формы часто рецидивируют.

Основными клиническими симптомами хронического энтерита являются диарея, метеоризм, боль в животе, полифекалия. Каловые массы чаще обильные, частота стула варьирует от 2-3 до 10-15 раз в сутки. Стул чаще светло-желтого цвета, содержащий большое количество слизи и кусочки непереваренной пищи. Иногда испражнения приобретают глинистую консистенцию, кал становится серым, блестящим, что связано с содержанием в каловых массах увеличенного количества жира. В зависимости от преобладания гнилостных или бродильных процессов в кишечнике испражнения, соответственно, зловонные, что обусловлено

щелочной реакцией, или пенистые, с кислой реакцией.

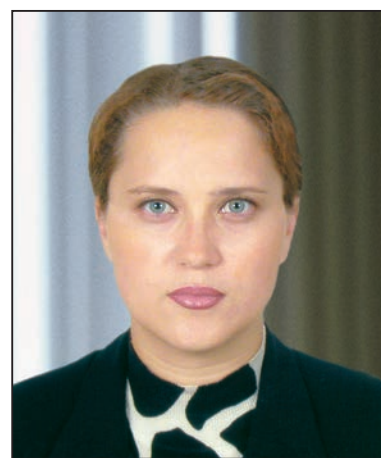
Живот больного обычно вздут, перистальтика кишечника усилена, отмечается чувство тяжести и распирающего в животе, которые уменьшаются после отхождения газов. Обычно эти симптомы усиливаются во второй половине дня, особенно после употребления жира, сахара, фруктов, овощей. У ряда детей аппетит снижен вплоть до развития анорексии. При пальпации живота отмечается умеренная разлитая болезненность, максимально выраженная слева и выше пупка, урчание петель кишечника. В разной степени выражены хронические расстройства питания, признаки полигиповитаминоза, повышенная утомляемость, раздражительность, слабость, вялость, головная боль. На характер клинических проявлений заболевания накладывает отпечаток частое вовлечение в патологический процесс других пищеварительных органов (желудок, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь). У детей рано развивается эндогенная белковая недостаточность, что проявляется дефицитом массы тела, отставанием в росте, анемией, снижением иммунитета. В связи с развитием дефицита кальция могут отмечаться повышенная ломкость костей, остеопороз, другие пищеварительных органов (желудок, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь). У детей рано развивается эндогенная белковая недостаточность, что проявляется дефицитом массы тела, отставанием в росте, анемией, снижением иммунитета. В связи с развитием дефицита кальция могут отмечаться повышенная ломкость костей, остеопороз, другие пищеварительных органов (желудок, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь). У детей рано развивается эндогенная белковая недостаточность, что проявляется дефицитом массы тела, отставанием в росте, анемией, снижением иммунитета. В связи с развитием дефицита кальция могут отмечаться повышенная ломкость костей, остеопороз, другие пищеварительных органов (желудок, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь).

Следует подчеркнуть, что в начале заболевания в клинической картине преобладают симптомы, связанные с воспалительным состоянием кишечника, а по мере увеличения продолжительности – признаки, обусловленные нарушениями тонкокишечного переваривания и всасывания.

**Диагностика.** При постановке диагноза существенное значение имеет анамнез, который следует собрать со всей тщательностью. Необходимо обратить внимание на наличие заболеваний кишечника в семье больного, особенности питания и переносимость отдельных пищевых продуктов (особенно молока, сахара), перенесенные острые кишечные инфекции и паразитарные заболевания.

Обязательно проведение копрологического исследования, при котором обычно обнаруживают креаторею (большое количество мышечных волокон с сохраненной структурой), амилорею (внеклеточный крахмал), стеаторею (увеличено количество жира), которые являются следствием развития синдрома мальабсорбции, свойственного хроническому энтериту.

Исследование кала на дисбактериоз позволяет оценить состав кишечной микрофлоры, что имеет значение при выборе адекватной терапии. Широко используется определение энтерокиназы и щелочной фосфатазы в кале. В начале заболевания, а также при легком и среднетяжелом течении хронического энтерита уровень этих ферментов повышенный, по мере развития атрофических процессов



О.Ю. Белоусова

в слизистой оболочке кишечника – снижается, что характерно для длительного и тяжелого течения болезни.

Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в случаях воспаления характеризуется деформацией складок слизистой, которые теряют свое обычное поперечное направление, могут не прослеживаться или быть беспорядочными, неодинаковой ширины, с зубчатостью по краям. С развитием атрофических изменений нарастает сглаженность рельефа слизистой оболочки, межскладочные промежутки не дифференцируются, контуры выравниваются. Характерно ускорение пассажа бариевой взвеси, что свидетельствует о нарушении моторики кишечника.

Исследование биоптата слизистой оболочки кишечника при хроническом энтерите в педиатрической практике применяется редко и только в специализированных учреждениях по строгим показаниям.

**Лечение** при хроническом энтерите включает диету, лекарственные средства, действие которых направлено на возобновление двигательной функции и трофики кишечника, пищеварительных и транспортных процессов в стенке кишки, устранение дисбактериоза, расстройств обмена веществ, повышение иммунологической реактивности организма.

Следует подчеркнуть, что основу лечения составляет правильно построенная диета с повышенным содержанием белка, физиологическим количеством жира и ограничением углеводов. В периоде обострения заболевания с целью механического щажения кишечника назначается голодная пауза на 8-12 часов с последующим пробным дозированным питанием (5-6 раз в сутки). Из рациона исключаются продукты, которые негативно сказываются на состоянии кишечника, прежде всего молоко, глютен, дисахариды, сырые овощи и фрукты, черный хлеб. Для дозированного питания детей раннего возраста используются кисломолочные продукты. Старшим детям назначаются последовательно лечебные столы № 4 (на 3-5 дней), № 4б (на 10-12 дней) с последующим переходом на стол № 4в.

Достаточное количество белка в диете достигается назначением отварного мяса и рыбы, протертого творога, белковых омлетов. После стихания острых воспалительных явлений целесообразно назначение детских питательных смесей, используемых не в качестве заменителей грудного молока (если речь идет о детях старше 2-3 лет), а в качестве нутритивной поддержки, и характеризующихся высоким содержанием полноценных белков, обогащенных незаменимыми жирными кислотами, водо- и жирорастворимыми витаминами. Нутриенты, содержащиеся в подобных смесях и поступающие энтеральным путем, создают условия для роста и регенерации эпителия, восстановления

Продолжение на стр. 50.



**О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, завідувача кафедри педіатричної гастроентерології і нутриціології Харківської медичної академії післядипломного образования**

## Хронічні ентерити у дітей

Продолжение. Начало на стр. 49.

функциональной активности кишечника и микробного пейзажа. Это позволяет усилить выработку интестинальных гормонов, нормализовать моторику кишечника, подготовить его к полноценному энтеральному питанию, предотвратить явления холестаза, остеопении и изменения толерантности к глюкозе. Лечебное, в том числе энтеральное, питание больных детей является важнейшей и неотъемлемой частью комплексной терапии различных заболеваний внутренних органов, включая диарейный синдром различной этиологии. Оптимально подобранная диета обеспечивает поддержание энергетических и пластических потребностей организма больного, служит самостоятельным воздействующим лечебным фактором. Питательные вещества, поступающие в организм с пищей, активно влияют на все обменные процессы, состояние иммунологической реактивности, функцию органов и систем. При этом энтеральное питание представляется крайне важным, так как оно является не только источником энергии и пластических веществ, но и своеобразной энтеротерапией.

Современные смеси для энтерального питания удовлетворяют почти все потребности организма в условиях действия стрессовых факторов и учитывают нарушенные функциональные возможности ЖКТ у детей благодаря сбалансированному составу по содержанию необходимых нутриентов, в том числе макро- и микроэлементов, которые представлены в наиболее легко усваиваемой организмом форме. Полноценные стандартные питательные смеси могут использоваться в качестве диеты для перорального дополнительного питания, а также в качестве единственного основного источника питания, если речь идет о младенцах и детях младшего возраста.

У детей младше 3 лет с этой целью можно использовать смеси — заменители грудного молока на основе гидролизатов белка. Пептиды, полученные при гидролизе сывороточного белка, более благоприятны для больных с нарушенной функцией ЖКТ. К преимуществам белковых гидролизатов следует отнести в данном случае легкость их переваривания и усвоения (даже при дефиците кишечных и панкреатических ферментов и ограничении всасывающей поверхности кишки), что обеспечивает относительный функциональный покой печени и поджелудочной железы.

Также детям до года в качестве смесей для энтерального питания можно применять безлактозные и низколактозные заменители грудного молока, которые полностью или практически не содержат лактозу, изоэмоляры, могут использоваться как через зонд, так и перорально. Кроме того, существует несколько специально разработанных лечебных формул, предназначенных для нутритивной поддержки детей с различными формами заболеваний кишечника.

У детей старшего возраста, не получающих в качестве нутритивной поддержки питательные смеси, количество жира ограничивается только при тяжелом течении хронического энтерита. Следует равномерно распределять суточное количество жира в течение дня. Полезно обогащение пищи полиненасыщенными жирными кислотами (растительные масла), которыми при хорошей переносимости можно заменить 1/3 сливочного масла.

Переносимость углеводов зависит от количества клетчатки и клеточных оболочек и особенностей гемицеллюлозы. Принимаются овощи, фрукты, крупы, содержащие мало клетчатки и клеточных оболочек. Необходимо применять специальные методы кулинарной обработки (варка на воде, на пару, механическое измельчение продуктов).

Рекомендуются следующие продукты и блюда: сухарики из белого хлеба; протертые супы на некрепком мясном бульоне; рубленые котлеты из мяса и рыбы; рисовая или манная каша на воде или молоке; яйца (сначала всмятку, затем — круто отваренные); сахар (до 40 г в день); кисели, желе из фруктов и ягод с высоким содержанием дубильных веществ; отвары из черники, шиповника; соки черной смородины, лимона; сливочное масло (добавляется к блюду по 5 г на порцию). Эта диета (№ 4) показана в первые 3-5 дней лечения. Затем больной переводится на диету № 4б, которая назначается на 10-12 дней, иногда на более длительный срок. Диета физиологически полноценная, содержит поваренной соли — в пределах нижней границы нормы (8-10 г). В рацион вводится пшеничный хлеб вчерашней выпечки, сухое печенье или несдобные хорошо пропеченные булочки 1-2 раза в день, супы на некрепком бульоне (мясном или рыбном) с хорошо разваренными крупой или вермишелью и мелко нарезанными овощами (картофель, кабачки, морковь, цветная капуста, тыква); постное мясо и рыба нежирных сортов, рубленые или куском, приготовленные на пару или отваренные; блюда и гарниры из перечисленных овощей в отварном или протертом виде, а также в виде паровых суфле; различные каши (кроме пшенной и перловой) на воде с добавлением 1/3 молока, паровые пудинги из яиц; кисели и протертые компоты, желе, суфле, муссы из сладких фруктов и ягод; при хорошей переносимости разрешается небольшое количество сладких сортов ягод в сыром виде (земляника, клубника, малина); соки, разбавленные горячей водой; кисло-молочные продукты с низкой кислотностью, неострый сыр, творог в натуральном виде, протертый и в виде паровых или запеченных пудингов; соус молочный и фруктовый; сливочное масло добавляется к блюдам или дается с хлебом в небольшом количестве (5-15 г на прием).

В стадии ремиссии, а также при сочетании с заболеваниями других органов пищеварительного тракта рекомендуется диета № 4в, целевым назначением которой является обеспечение полноценного питания, сохранение состояния компенсации при заболеваниях кишечника и сопутствующей патологии пищеварительного тракта. В отличие от диеты 4б разрешается запекать блюда в духовке, пища дается преимущественно в неизмельченном виде; расширен ассортимент продуктов и блюд. При хорошей переносимости к супам и гарнирам прилагодятся белокочанная капуста, зеленый горошек, молодая фасоль, свекла, спелые помидоры в сыром виде (до 100-200 г в день), листовая салат со сметаной, рассыпчатые каши (кроме пшенной и перловой), мелкие макароны, спелые мандарины и апельсины, сладкие арбузы, фруктово-ягодные соки из сладких сортов (яблочный, вишневый, клубничный), при хорошей переносимости — молоко в натуральном виде. При стойкой компенсации процесса и отсутствии сопутствующей патологии пищеварительного тракта может быть назначен общий стол.

Для ликвидации полигиповитаминоза при хроническом энтерите назначаются витамины в дозах, значительно превышающих потребность, преимущественно парентерально. Особенно показаны витамины группы В, которые благоприятно влияют на секрецию и моторику кишечника, нормализуют его ферментативную деятельность и оказывают дезинтоксикационное действие. Назначаются тиамин — 10 мг, рибофлавин — 10 мг, пиридоксин — 10 мг, фолиевая кислота — 10 мг, никотиновая кислота — 5-10 мг, цианокобаламин по 50-200 мг; курс лечения — 15-20 инъекций. Суточная доза аскорбиновой кислоты должна быть не менее 200-300 мг, ретинола — 2 мг.

Для усиления эффекта диетотерапии при хроническом энтерите широко используются адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства. Вступая в реакцию с тканевым белком поверхности слизистой оболочки, в том числе поврежденной воспалительным процессом, они образуют нерастворимую пленку, покрывающую тонким слоем слизистую оболочку ЖКТ, и защищают ее от механических, термических и химических раздражителей, воздействия ферментов. Это способствует уменьшению проницаемости сосудистой стенки, отека, гиперемии и стиханию воспалительного процесса. Вяжущие средства растительного происхождения обладают также нерезко выраженным бактериостатическим и бактерицидным действием; они нередко применяются в качестве закрепляющих неспецифических средств, потому что, защищая рецепторы слизистой оболочки кишечника от раздражения, уменьшают его перистальтику. Для усиления эффективности воздействия вяжущих средств рекомендуется назначать за 20-30 мин до еды. К вяжущим средствам растительного происхождения относятся кора дуба, трава зверобоя, корневище горца змеиного, корневище с корнями кровохлебки, шишки ольхи, лист шалфея, цветки ромашки, плоды черемухи, корневище лапчатки прямостоячей, трава череды. К обволакивающим относятся крахмал, семена льна, корень алтея, корневище с корнями солодки. Противовоспалительным эффектом обладают трава зверобоя, цветки ромашки, листья шалфея, цветки календулы.

Настойку зверобоя дают по 40-50 капель 3-4 раза в день; настойку полыни горькой — по 15-20 капель за полчаса до еды 3 раза в день; отвар из оболочки и зерен граната в сочетании с ромашкой аптечной и мятой перечной (по 1 столовой ложке мяты и ромашки и 1/2 столовой ложки оболочки граната залить 1 литром кипятка, настоять 2-3 ч, процедить и пить по 1-2 столовые ложки до еды 3 раза в день).

Более полному гидролизу пищевых продуктов способствуют ферментные препараты, которые содержат панкреатические ферменты животного (желательно свиного) происхождения, которые обычно назначаются 2-3-недельными циклами. Эффективность ферментных препаратов объясняется не только их замещающим действием, но и способностью повышать бактерицидность кишечного сока.

Показанием к назначению антибактериальных препаратов при хроническом энтерите является отсутствие эффекта от использования диеты, вяжущих и ферментных препаратов. Широкое распространение получили эубиотики, имеющие выраженное антибактериальное действие в отношении условно-патогенной микрофлоры.

Антибиотики и энтеросептики применяются только по строгим показаниям,

при наличии признаков бактериальной инфекции и только в случаях неэффективности применения терапии первой линии. После курса антибактериальных препаратов в зависимости от характера выявленных нарушений микрофлоры могут назначаться пробиотики длительностью не менее 2-3 нед в обычных возрастных дозировках.

В периоде обострения заболевания, при выраженном поносе и явлениях токсикоза с эксикозом приходится прибегать к инфузионной терапии. Курс лечения составляет 5-6 инфузий. Парентеральное белковое питание используют только в случаях крайне тяжелого течения хронического энтерита с отеками, гипопроteinемией и гипоальбуминемией. В некоторых случаях белковые препараты целесообразно совместить с анаболическими стероидами, которые способствуют усилению синтеза белка.

Для устранения чувства жжения, зудя в аноректальной зоне, возникающих в связи с длительной диареей, прибегают к назначению ректальных процедур — микроклизмы, свечи.

После выписки из стационара в периоде реконвалесценции больной продолжает прием ферментов, витаминов А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, пробиотиков. Врачебный осмотр после выписки из стационара — на протяжении полугодия ежемесячно с копрологическим исследованием, затем — 1 раз в квартал.

**Прогноз.** При своевременном комплексном лечении прогноз в отношении полного выздоровления благоприятный.

**Профилактика** соответствует требованиям общей профилактики заболеваний органов пищеварения у детей.

**Диспансеризация.** В периоде ремиссии (не ранее, чем через год после обострения) осенью и весной показано противорецидивное лечение продолжительностью 1 мес: витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> внутрь или парентерально, ферменты, биопрепараты, метилурацил — 10 дней. Осмотр врачом и копрологическое исследование — 2 раза в год. В период стойкой ремиссии осмотр 1 раз в год. Противорецидивное лечение весной и осенью на протяжении месяца (сборы лекарственных трав). Ребенок снимается с диспансерного учета не ранее чем через 3 года после наступления стойкой ремиссии.

\*\*\*

Хронический энтерит — не редкое для детского возраста полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит в первую очередь формирование дистрофических процессов в тонкой кишке, приводящих к снижению барьерной и пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки, заселению верхних отделов ее большим количеством микроорганизмов, к вторичным метаболическим и иммунным нарушениям, а также расстройствам функций нервной системы. Каждый случай этой патологии требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и комплексной терапии, которая в большинстве случаев дает положительные результаты. В случае тяжелого течения болезни и отсутствия выраженного кишечного эффекта от проводимой терапии врачу следует продолжать диагностический поиск и проводить тщательное поэтапное целенаправленное обследование ребенка с целью возможного выявления сложных форм заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Крона и т.д.), требующих адекватной патогенетической терапии.

Список литературы находится в редакции.



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, Л.М. Мігенько, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

# Хронічний панкреатит і ліпідний дистрес-синдром: спільні механізми, взаємозв'язок та невирішені проблеми

У статті представлено огляд наукових джерел щодо проблеми порушень ліпідного обміну і пов'язаних із ними формування та перебігу на їх тлі хронічного панкреатиту (ХП), а також роздуми щодо спільних ланок патогенезу і можливої корекції цих поєднаних станів.

Значна поширеність, швидке зростання захворювань підшлункової залози (ПЗ) (приріст у середньому на 70,0%: 182,9% у 2005 р., 169,8% – у 2003 р. проти 99,9% – у 1997 р.) (Ю.О. Філіппов і співавт., 2005) із високим рівнем випадків тимчасової непрацездатності й первинної інвалідизації (до 15,0%) ставлять цю патологію на одне з чільних місць серед медичних і соціально-економічних проблем. ХП є однією з найскладніших проблем у сучасній гастроентерології через труднощі ранньої діагностики, часті випадки гіпердіагностики та низьку ефективність лікування (Н.Б. Губергріц, 2012; Н.В. Харченко, 2011; І.В. Маєв, 2010; А. Ali-El-Wafa; 2007; M.W. Buchler, 2002; Ю.М. Степанов, 2011; О.Я. Бабак, 2011). Частота ХП серед населення різних країн у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становить від 5,1 до 9,0% (Ю.О. Філіппов, 2006; Н.Б. Губергріц, 2008). У порівнянні зі статистикою 90-х років минулого сторіччя спостерігається тенденція до збільшення захворюваності ХП серед пацієнтів молодого віку, причому характеризується часторецидивуючим перебігом.

Актуальність проблеми зростає також через те, що в 70,0-90,0% випадків захворювання ШКТ поєднуються між собою або супроводжуються захворюваннями інших органів і систем. За результатами різних функціональних тестів, зовнішньосекреторну недостатність (ЗСН) ПЗ діагностують у середньому в 11,5% населення в світі. При цьому зміни ПЗ, характерні для ХП, виявляють у 5,0-10,0% випадків при аутопсіях. Така невідповідність частоти панкреатичної недостатності морфологічним змінам ПЗ свідчить про те, що причинами захворювання є не тільки ХП, але й низка інших патологій (біліогенні, гепатогенні, гастрогенні, ентерогенні, судинні), тобто зниження екскреторної функції залози може бути вторинним (Н.Б. Губергріц, 2010). Зовнішньо- та внутрішньосекреторна панкреатична недостатність, які прогресують при недостатньому ефективному лікуванні, призводять, зокрема, до тяжких метаболічних розладів і порушень ліпідного гомеостазу.

**Відомо, що патологічні зміни в ПЗ, які виникають на тлі обмінних порушень (так звані дисметаболічні форми ХП, які найчастіше спостерігаються при цукровому діабеті – ЦД, дисліпідеміях, гемохроматозі, гіперпаратиреозі тощо), часто залишаються поза увагою практичних лікарів і тому діагностуються на пізніх стадіях (Н.Б. Губергріц, 2010; Т.М. Христин, 2011). Такі хворі не отримують диференційованої терапії з урахуванням корекції ліпідних порушень, які часто є домінуючим фактором прогресування ХП, наростання функціональної неспроможності ПЗ та розвитку трофологічної недостатності (Э.Р. Буклис, 2004; Л.С. Бабінець, 2008; S.N. Duggan, 2008).**

У науковій літературі мало відомостей про особливості порушень ліпідного статусу при ХП, взаємозв'язки показників ліпідного гомеостазу з клінічними характеристиками ХП та параметрами трофологічного статусу (ТС). Особливу увагу слід звернути на хворих із симптомами прогресування ХП та типовими кластерами метаболічного синдрому (МС).

Поширення МС в загальній популяції залежно від країни коливається від 14 до 24%. Лідером серед країн світу стосовно поширеності МС є США, причому вона є вдвічі більшою порівняно з такою ЦД. У найближчі 25 років очікується зростання МС на 50% (Г.Д. Фаденко, 2008). Проте МС – це комплекс не тільки метаболічних, але й гормональних і клінічних порушень, що є чинником розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежать інсулінорезистентність (ІР) тканин та компенсаторна гіперінсулінемія (П.М. Боднар, 2008). Популяційні дослідження, проведені в Італії, засвідчили, що ІР спостерігається у 84% хворих

на гіпертригліцеридемію, у 42% – на гіперхолестеринемію, у 95% – із МС (В.З. Свиридюк, 2005). Важливо, що гіперінсулінемія при МС прискорює розпад жирів, що сприяє прогресуванню ожиріння (А.Н. Дмитриев, 2008; О.Н. Крючкова, 2006; Ю.И. Седлецкий, 2009; Л.К. Соколова, 2005). Порушення ліпідного метаболізму досить часто асоціюється з так званою ліпідною тріадою: підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниженням показників ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Ця тріада лежить в основі патогенезу атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших захворювань, а також оксидативного стресу в цілому (А.Н. Дмитриев, 2010; Т.Б. Кендзерська і співавт., 2005; В.С. Савельев, 1999). Ліпотоксичність, яка є однією з ланок патологічного процесу при дисліпідеміях, асоціюється з ІР, МС та ЦД 2 типу (Т.Н. Христин, 2004, 2006).

## Ліпідний дистрес-синдром

В останні десятиліття в клініку внутрішніх хвороб введено термін «ліпідний дистрес-синдром» (ЛДС), який розглядають як системне порушення метаболізму, в основі якого лежать гіпер- і дисліпідемія (Т.Б. Кендзерська та співавт., 2005; В.А. Петухов, 2003; В.С. Савельев, 1999). ЛДС включає в себе багато патологій (ІХС, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яну хворобу, ліпогенний панкреатит, жировий гепатоз), об'єднаних спільними патогенетичними механізмами розвитку, та ІР зокрема. Зміни метаболізму при ЛДС мають системний характер і супроводжуються порушеннями функцій різних органів. Отже, ЛДС – це системна патологічна реакція організму на порушення ліпідного обміну (ПЛО), тобто це патобіохімічні й патоморфологічні процеси, які виходять за межі одного органу, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань. Патологічні процеси при ЛДС, зумовлені ПЛО, мають загальні принципи етіопатогенезу незалежно від причин виникнення цих порушень. Зокрема, атеросклероз на тлі ПЛО є чинником хронічної ішемічної хвороби органів травлення (яка, в свою чергу, також є проявом ЛДС, причому клінічні симптоми її неспецифічні) (Л.В. Глушко, 2011; М.Н. Долженко, 2006; В.А. Петухов, 2003; Т.Б. Кендзерська і співавт., 2005). Таким чином, концепція ЛДС на сьогоднішній день найбільш повно розкриває етіопатогенез багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням ліпідного метаболізму.

На основі наведених вище даних можна зробити логічний висновок, що проявом ЛДС є також МС. Захворювання ПЗ виявляються у 18% хворих, у яких діагностовано МС, із них у 12% – ХП, у 6% – гострий ліпогенний панкреатит (А.Н. Дмитриев, 2008; В.З. Свиридюк, 2005; Т.Н. Христин, 2004). За результатами останніх досліджень, МС при ХП найчастіше спостерігається у віковому проміжку 40-60 років, його питома вага складає 78,4±2,1%. Серед усіх хворих на ХП питома вага таких пацієнтів складає 12,6±0,6%. Коефіцієнт поєднання ХП з МС дорівнює 2,90±0,34% (В.З. Свиридюк, 2005; С.М. Ткач, 2007).

**Наявність МС та пов'язаної з ним дисліпідемії значно погіршує прогноз ХП і є одним із чинників ризику виникнення жирового панкреонекрозу, що пояснюється наростанням дисліпідемії. Такі хворі помирають від жирового панкреонекрозу в 5,6 рази частіше від хворих на ХП без МС (А.Н. Дмитриев, 2008; Т.Б. Кендзерська та співавт., 2005; В.З. Свиридюк, 2005).**

Якщо ожиріння є зовнішньою ознакою МС, то гіперглікемія та дисліпідемія – головними біохімічними критеріями синдрому (Т.Д. Звягинцева, 2009;



Л.С. Бабінець



Л.М. Мігенько



Ю.И. Седлецкий, 2009; О.Я. Томашевська, 2007). Багато науковців вважають, що за наявності МС одним із механізмів розвитку ХП є порушення гормонального профілю з тенденцією до підвищення рівнів естрогенів та андрогенів у крові. На тлі підвищеного рівня естрогенів у крові формується антиатерогенний ліпідний профіль. За переважання підвищеного рівня андрогенів – атерогенний ліпідний профіль.

Окрім того, ожиріння як компонент МС сприяє зниженню зовнішньої секреції ПЗ, ймовірно, через жирову дистрофію ацинарних клітин або ліпоїдоз органа (Н.Б. Губергріц, 2007; О.Я. Томашевська, 2007; Т.Н. Христин, 2008). Враховуючи те, що ожиріння є основною причиною підвищення вивільнення жирних кислот, розвитку дисліпідемій та ІР, а також лежить в основі формування МС, то науковцям слід звернути увагу на окрему групу хворих на ХП із підвищеною масою тіла. За даними багатьох джерел, до 2007 р. переважна кількість дорослого населення США, країн Західної Європи має надмірну вагу або страждає на ожиріння. Підраховано, що всього в світі надмірну вагу з індексом маси тіла (ІМТ) >25 мають близько 1,6 млрд населення, а ожиріння (ІМТ>30) – близько 400 млн осіб (С.М. Ткач, 2007; С. Ogden, 2012). Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) за 2003 р., майже 1,7 млрд жителів планети (приблизно кожна четверта особа) мають надмірну масу тіла, до 2025 р. від ожиріння страждатимуть майже 40% чоловіків та 50% жінок (А. Berrington de Gonzalez, 2003; С. Ogden, 2012).

На сьогодні доведено, що гастроінтестинальна та гепатобілярна системи відіграють визначальну роль у регуляції маси тіла та енергетичного балансу, а ожиріння, у свою чергу, веде до серйозних порушень у функціонуванні ШКТ. Саме тому науковий та клінічний інтерес дослідників фокусується на взаємозв'язку ожиріння з панкреатичною патологією, неалкогольною жировою хворобою печінки, раком ПЗ та товстої кишки тощо (Ю.И. Седлецкий, 2009; Л.К. Соколова, 2005; А. Berrington de Gonzalez, 2003). Так, доведено, що за наявності ожиріння ризик розвитку ХП є підвищеним, а у разі виникнення цього захворювання на тлі ожиріння патологія ПЗ має несприятливий перебіг, гірше піддається терапії, підвищуються частота ускладнень і ризик раку ПЗ (А.В. Lowenfels, 1993; А. Berrington de Gonzalez, 2003; С. Ogden, 2012). Оглядні люди частіше страждають на тяжкі форми панкреатиту, що, ймовірно, пояснюється скупченням жиру навколо ПЗ, зниженням активності панкреатичних ферментів і накопиченням токсичних продуктів в організмі (Н.Б. Губергріц, 2007).

Систематичне споживання жирної їжі призводить до гіперпродукції холецистокініну-панкреозиміну та ліполітичних ферментів ПЗ при незмінному об'ємі секрету та бікарбонатів, що супроводжується підвищенням

Продовження на стор. 52.



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, Л.М. Мігенько, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

# Хронічний панкреатит і ліпідний дистрес-синдром: спільні механізми, взаємозв'язок та невирішені проблеми

Продовження. Початок на стор. 51.

концентрації ферментів у панкреатичному соку. Унаслідок цього виникає преципітація білка з утворенням «білкових пробок» у просвіті ацинусів і дрібних протоків, що зумовлює порушення відтоку секрету і сприяє розвитку панкреатиту (К.В. Лобас, 2006; В.Г. Передерий, 2001; С.М. Ткач, 2007). Окрім того, доведеним фактом у патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів, окрім вказаної вище жирової інфільтрації ацинарних клітин, є обструкція судин ПЗ (О.Н. Корнеева, 2011; В.Т. Івашкин, 2012). Патогенез ХП при ожирінні також включає надмірне утворення вільних жирних кислот внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази. Як відомо, вільні жирні кислоти здійснюють цитотоксичну дію на ПЗ (Э.Р. Буклис, 2006; Л.Б. Лазебник, 2009). Явище ліпотоксичності – пригнічувального впливу підвищеної концентрації ліпідів на функцію β-клітин – є патогенетичним механізмом розвитку та прогресування ендокринної недостатності ПЗ за наявності ХП (Н.Б. Губергріц, 2007; А.Н. Дмитриев, 2007). Дисліпопротеїнемія при абдомінально-вісцеральному ожирінні часто супроводжується ураженням печінки та ПЗ у вигляді жирового гепатозу та ліпогенного панкреатиту (А.Н. Дмитриев, 2008; В.Т. Івашкин, 2012; Г.Д. Фаденко, 2008) і характеризується підвищенням рівня вільних жирних кислот, гіпертригліцеридемією, зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, підвищенням рівнів ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну В; збільшенням співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ (Т.Н. Христич, 2004).

ХП з екзокринною недостатністю ПЗ часто супроводжується кишковим дисбіозом (Г.А. Анохина, 2007; Е.А. Белоусова, 2009; А.Н. Дмитриев, 2007; А.А. Шептулин, 1999). При зменшенні кількості лакто- і біфідобактерій знижується активність ферментів декон'югаз, які перетворюють кон'юговані глікохолеві та таурохолеві аміди у важкорозчинні жовчні кислоти, що можуть зв'язувати велику кількість вільного холестерину в товстій кишці та виводити його з калом. Унаслідок цього підсилюється всмоктування вільного холестерину в кров, що веде до гіперхолестеринемії і створює умови для розвитку МС.

Екзогенний холестерин виділяється в основному з жовчю. Це призводить до того, що жовч перенасичується ним і в ній формуються мікроліти (Н.Б. Губергріц, 2007). При тривалому травмуванні мікролітами ділянки фатероного соска формується стеноз, а це зумовлює розвиток внутрішньопротокової панкреатичної гіпертензії і обструктивного ХП (Н.Б. Губергріц, 2007; Т.М. Христич, 2006).

## Оксидативний стрес

Не менш важливою у збільшенні кількості патологічних змін у ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з дисліпідемією є роль патологічних регуляторних систем організму – дисбаланс переокислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту та порушення цитокінового гомеостазу. Доведено, що у хворих на ХП навіть у період ремісії захворювання відбувається активізація ПОЛ з одночасним розвитком недостатності антиоксидантного захисту. Окисно-відновний дисбаланс є пошкоджувальною ланкою в ланцюгу метаболічного контролю, він впливає на формування і прогресування захворювання (С.В. Афанасьєв, 2005; В.А. Барабой, 1997; В.Г. Передерий, 2001). Інтенсифікація ПОЛ при ХП рідко пов'язана з аутолізом паренхіми ПЗ (Н.Б. Губергріц, 2000), частіше вона зумовлена гіпоксією органа, стресовими впливами. При цьому виникає так зване хибне коло: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів ПОЛ, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїнів, інгібування ферментів антиоксидантної системи, що в подальшому спричиняє наростання синдрому ендотоксемії, збільшення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, а також зумовлює порушення процесів апоптозу, розвитку системних метаболічних змін (Н.Б. Губергріц,

2000; Б.С. Запорожченко, 2001; И.В. Маев, 2005; М.В. Моргулис, 2005). Оксидативний стрес посилюється за наявності надлишкової кількості субстрату (гіпертригліцеридемії). При цьому вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, розплавляють лізосомальні гранули та гранули зимогена, окислюють ліпіди клітинних мембран, внаслідок чого починається запальна реакція із дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів і комплементу, що, в свою чергу, активує панкреатичні проферменти (И.В. Маев, 2005; М.В. Моргулис, 2005; Т.Н. Христич, 2004). При сформованій трофологічній недостатності виникає дефіцит мікроелементів і вітамінів, що лежить в основі зниження антиоксидантного захисту при ХП та активізації ПОЛ і потенціє хронічний запальний процес у тканині ПЗ та прогресування фіброзу та атрофії паренхіми.

**Таке поєднання патологічних станів надає ще більшої клінічної та патофізіологічної гетерогенності ХП; це сприяє тому, що в лікувальній тактиці надають перевагу діагностиці та попередженню серцево-судинної патології, а не функціональної недостатності ПЗ. Проте дисліпідемія при ХП у поєднанні з МС може індукувати патологічні зміни не тільки в ендокринному статусі, серцево-судинній системі, але й у тканині ПЗ із наростанням її зовнішньосекреторної неспроможності. Такий спільний патогенетичний механізм потребує максимально точної й ефективної корекції для усунення дисліпідемії.**

## Порушення ліпідного обміну як терапевтична мішень у хворих на ХП

Метою багатьох досліджень, проведених за останній час, є корекція метаболічних порушень, у тому числі ліпідних, у хворих на ХП у поєднанні з ожирінням або МС. Актуальність проблеми лікування ПЛО на сьогодні визнано в різних областях медицини. Це зумовлено широким діапазоном і надзвичайною розповсюдженістю захворювань, патогенез яких пов'язаний із дисліпопротеїнемією. Результати лікування ЛДС прийнято аналізувати за двома напрямками: метаболічна ефективність і регрес морфо-функціональних змін в органах-мішенях. Перший передбачає зниження концентрації плазмового холестерину в результаті проведеної терапії не менше, ніж на 25% (В.А. Петухов, 2003). Тільки за такої динаміки можна розраховувати на зміну морфологічної структури уражених органів-мішеней і відновлення їх функціональних параметрів.

У літературі описані дослідження, в основі яких є вивчення ліпідного гомеостазу та корекція його порушень у хворих на ХП у поєднанні з МС за допомогою включення у базисну терапію ХП есенціальних ліпосомних фосфоліпідів (К.Й. Гундерманн, 2002; В.З. Свиридюк, 2005). У результаті цих клінічних досліджень доведено позитивну динаміку в лікуванні розладів травлення та дисліпідемії цими препаратами.

Описані дослідження, у яких до комплексного лікування включали олігопептидний препарат із ембріональної тканини тварин та флавоноїд кверцетин, що сприяло більш швидкій нормалізації метаболічних змін і порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на ХП із супутньою ІХС (Т.Б. Кендзерська, 2005; Т.Н. Христич, 2004).

Доведено, що корекція дисліпідемії при ХП у поєднанні з МС урсодезоксихолевою кислотою упродовж понад 3 міс призводить до зменшення кількості рецидивів ХП та покращення низки показників функціонування ПЗ (В.З. Свиридюк, 2005).

Використання цитраглініну та ентеросорбенту на основі діоксиду кремнію при алкогольному ХП у поєднанні з ожирінням було описане як новий підхід до лікування ХП (Н.Б. Губергріц, 2003;

К.В. Лобас, 2006). Цей спосіб терапії показав свою ефективність і переваги в порівнянні з традиційним. Під впливом запропонованої авторами терапії покращився перебіг ХП та суттєво знизилась рівні індексу атерогенності, загальних ліпідів, холестерину, ТГ у крові, біохімічних маркерів синдромів цитолізу й холестази, поліпшилась дезінтоксикаційна функція печінки.

Також описаний спосіб лікування рецидивуючого ХП у хворих на ожиріння за допомогою включення до комплексу традиційної терапії в якості засобу для корекції гіпертригліцеридемії препарату альфа-ліпоевої кислоти. Поряд із прогнозованим зниженням у крові пацієнтів рівня ТГ та глюкози було також відзначено неочікуваний ефект: у тих хворих, які окрім ЦД мали ще й рецидивуючий ХП на тлі ожиріння, об'єктивно поліпшилась зовнішньосекреторна функція ПЗ (Н.Б. Губергріц, 2007).

Опубліковано дані закордонних досліджень щодо нормалізації ліпідного обміну, зокрема рівня ТГ, у хворих на ХП на тлі ожиріння за допомогою терапії препаратами фібратів, нікотинової кислоти та омега-3 жирних кислот (Н.Б. Губергріц, 2007; Н.Г. Beger, 1998). Проте недоліком такого лікування була недостатня ефективність та безпечність терапії для хворих, а також протипоказання щодо довготривалого застосування препаратів. Небезпечність описаної терапії для пацієнта полягає у можливості розвитку жовчнокам'яної хвороби під впливом фібратів, підвищення шлункової секреції під впливом нікотинової кислоти та ураження нею слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (Н.Б. Губергріц, 2007).

Окрім того, є результати дослідження, що довели необхідність корекції порушень антипероксидазної глутатіонової системи у хворих на ХП. З цієї метою до комплексу традиційної терапії ХП було включено препарат глутаргін. У результаті проведеного дослідження відмічено збільшення активності антиоксидантної системи глутатіону, що дало можливість підвищити ефективність лікування за рахунок зменшення його тривалості (Ю.О. Філіпов та співавт., 2011).

## Висновки і перспективи подальших досліджень

З вищеприказаного можна зробити висновки, які підкреслюють актуальність подальшого наукового пошуку оптимальних схем лікування ХП із супутньою дисліпідемією:

- у умовах сучасного розвитку медичної науки будь-який патологічний процес усе частіше розглядають з точки зору метаболічних порушень в організмі, прогресування яких викликає спочатку недиагностовані в звичайних умовах зміни на клітинному рівні, а пізніше формує певний симптомокомплекс, який практичні лікарі стереотипно намагаються віднести до тієї чи іншої нозологічної одиниці; таким чином, дисліпідемія може спричинити розвиток багатьох захворювань або індукувати прогресування вже існуючої патології, зокрема ХП;

- усі захворювання, які виникають на основі гіперта дисліпідемії, розвиваються за подібними патогенетичними механізмами й об'єднані одним терміном «ЛДС»;

- функціональна недостатність ПЗ за наявності ХП може бути предиктором у формуванні патологічних змін у ліпідному обміні, що мало висвітлено в сучасних наукових джерелах і потребує детального дослідження;

- виходячи з основних принципів лікування ЛДС, можна припустити, що корекція дисліпідемії при ХП буде покращувати не тільки метаболічні процеси в цілому, але й позитивно впливати на функцію пошкодженого органа – ПЗ – та покращувати прогноз щодо прогресування ускладнень, що також вимагає наукового доведення;

- недостатньо досліджені характер і глибина порушень ліпідного статусу у хворих на ХП, зв'язок їх із клінічним перебігом ХП, ступенем порушення зовнішньосекреторної та інкреторної функцій ПЗ, особливостями трофологічних розладів;

- невивченим залишається вплив дисліпідемії при ХП на ПЛО, функціонування антиоксидантного захисту та системи цитокінів;

- немає ґрунтовних досліджень щодо використання гіполіпідемічних засобів у схемах терапії ХП, а таке лікування дасть змогу не тільки відкоригувати порушення в системі ліпідного гомеостазу, але, можливо, вплинути на функціонування та морфологічні зміни в ПЗ.



# ГМО: где скрывается истина?

**В средствах массовой информации можно найти различные публикации, посвященные генетически модифицированным организмам (ГМО). В одних статьях ГМО сравнивают с «оружием незримого геноцида» и «откровенным фашизмом», утверждая при этом, что генетически модифицированные (ГМ) продукты «страшнее атомной бомбы». В других изданиях заявляют, что ГМ продукты «обладают чувством собственного достоинства», а «трансгенное будущее светло и прекрасно». Как разобраться, в каких утверждениях скрывается истина, а где сокрыты заблуждения? Обратимся к проверенным фактам, результатам научных исследований и попытаемся сформировать свою точку зрения.**

## Справка

В соответствии с нормами Европейского союза и положениями ВОЗ, термин «генетически модифицируемые организмы» используют для описания организмов, генетический материал которых претерпел такие модификации, возникновение которых невозможно в естественных условиях близкородственного скрещивания или естественной рекомбинации (М. Кверчи и соавт., 2009). Основополагающей особенностью ГМО является их способность к размножению или переносу генетического материала (как своих генов, так и генов других видов, которые были введены в геном реципиента при помощи генной инженерии), а также к синтезу новых, ГМ белков.

## Благие намерения

История появления ГМО началась с хороших, даже благих намерений — желания накормить всех голодных и искоренить само понятие «голод» на нашей планете. Каким образом ученые решили достичь такой благородной цели? Было высказано предположение, что решение этой непростой задачи кроется в создании растений, обладающих максимально высокой урожайностью, добиться которой можно как за счет увеличения плодоношения, роста устойчивости к вредителям, болезням, холоду, так и посредством расширения площадей, предназначенных для выращивания зерновых. И вот в скором времени появились ГМ растения, урожайность которых значительно превосходила аналогичный показатель не-ГМ культур. Одни трансгенные растения приобрели такое замечательное свойство, как невосприимчивость к холоду и возбудителям различных заболеваний (вирусам, грибам, бактериям), благодаря чему эти культуры стали достаточно легко переносить низкие температуры и вредоносное воздействие фитопатогенов, которые, как правило, вызывают гибель обычных, не-ГМ растений. Другие трансгенные культуры обзавелись не менее чудесной способностью: они стали настолько малочувствительны к недостаточной влажности или высокому содержанию солей в почве, что превосходно адаптировались к произрастанию в местности, мало подходящей для выращивания зерновых. Часть ГМ растений наделили еще одним полезным качеством: устойчивостью к вредителям и пестицидам, что позволило фермерам существенно сократить затраты на приобретение этих химикатов и снизить вероятность загрязнения продуктов питания веществами, потенциально опасными для здоровья человека.

Получив первые урожаи от возделываемых ГМ культур, исследователи были приятно удивлены. Оказалось, что посредством генной инженерии можно добиться не только значительного увеличения урожайности, но и предать желаемую модификацию физическому, химическому составу ГМ растений. Этот факт открыл колоссальные перспективы перед учеными: коррекция

исходных физико-химических свойств сельскохозяйственных культур повлечет за собой изменение физиологических характеристик конечных пищевых продуктов, а значит, при помощи генной инженерии можно создать такие трансгенные растения, из которых впоследствии будет произведена более здоровая пища (например, обогащенная ненасыщенными жирными кислотами или эссенциальными аминокислотами). Самым ярким примером научных разработок в этой области является работа по получению сорта риса, богатого провитамином А. Благий мотив предостеречь ежегодную гибель более миллиона детей от дефицита β-каротина побудил исследователей приступить к активным научным изысканиям. Найти решение этой проблемы ученые смогли, сравнив механизмы синтеза β-каротина у ярко-желтого нарцисса и обыкновенного белого риса. Оказалось, что нарцисс имеет несколько ферментов, которые позволяют этому цветку синтезировать β-каротин из различных молекул, тогда как рис, обладая исходными молекулами для синтеза β-каротина, лишен необходимых ферментов для его дальнейшего синтеза (Т. Netherwood и соавт., 2004). Внедрить в рис гены, ответственные за выработку нужных ферментов, исследователям удалось при помощи почвенных бактерий рода *Agrobacterium*. Полученный новый сорт риса обладал очень характерным признаком — его зерна были окрашены в ярко-оранжевый цвет, благодаря чему ГМ рис получил весьма эффектное название: «золотой рис». По мнению ученых, ежедневное употребление 50 г «золотого» риса обеспечивает организм человека количеством витамина А, необходимым для поддержания адекватного уровня здоровья (Т. Netherwood и соавт., 2004).

Обыкновенный белый рис еще несколько раз оказывался в центре внимания ученых-генетиков. В зернах белого риса содержится очень небольшое количество железа, крайне необходимого для нормального внутриутробного развития плода и последующего роста ребенка. Стремясь избавить человечество от еще одного недуга, ученые снова прибегли к помощи генной инженерии. На этот раз в геном риса были внедрены уже три различных гена (ген гриба, ген другого сорта риса, ген зеленой фасоли), что привело к увеличению синтеза в ядре риса ферритина (белка, ответственного за депонирование железа), а также к возрастанию концентрации железа в зернах.

Не осталась без внимания ученых-генетиков и такая проблема общественного здоровья, как ожирение. Приняв во внимание тот факт, что большинство тучных людей любят полакомиться жареным картофелем и сладкими газированными напитками, исследователи попытались сделать эту «неправильную» пищу более здоровой. Оказывается, во время жарения растительное масло вытесняет воду, содержащуюся

в картофеле, но если картофель богат крахмалом, то масла он впитывает совсем немного. И чудо генной инженерии не заставило себя долго ждать: вскоре появился новый ГМ сорт картофеля, содержащий максимальное количество крахмала и не требующий добавления значительного количества растительного масла во время жарения. Газированные напитки, содержащие большое количество сахара, также подверглись генетической модификации. Вернее, биотрансформации подверглась только сахарная свекла, которая после трансгенеза стала синтезировать уже не сахарозу, а фруктан, который имеет привычный «сахарный» вкус, но не усваивается в организме человека, а значит, не приносит ненужные избыточные калории.

Новые перспективы в развитии медицинской биотехнологии растений открылись после публикации официального обращения ВОЗ. Эксперты ВОЗ, обеспокоенные несостоятельностью стран третьего мира в вопросах самостоятельного производства вакцин, доставки их в отдаленные регионы и обеспечения необходимого температурного режима хранения, обратились к ученым с просьбой о разработке максимально простого, безопасного и дешевого способа вакцинации детей. Работая над поставленной задачей, многие исследователи обратили свои взоры на растения, ведь некоторые из них в естественных условиях продуцируют различные субстанции, которые могут быть модифицированы для создания «съедобной» вакцины. Великая честь стать первой такой вакциной выпала на долю обыкновенного картофеля, так как именно это растение распространено во многих географических регионах, а его клубни достаточно хорошо хранятся и относительно легко переносят транспортировку. Именно в картофель ученые поместили гены той части вибриона холеры, которую может распознать иммунная система человеческого организма. Введенные в ядро растительной клетки бактериальные антигены сохраняли свою активность даже после термической обработки картофеля. Поэтому после употребления такого картофеля антигены холерного вибриона стимулировали иммунную систему организма человека, что проявлялось в виде продукции антител, обеспечивающих стабильный иммунный ответ к выбранной патологической микрофлоре (Kramkowska M., 2013). В настоящее время в качестве «съедобных» вакцин используют не только картофель, но и трансгенные сорта риса, сои и кукурузы, способные продуцировать иммунизирующие антигены против различных инфекций, в том числе бактерии *Helicobacter pylori*, вируса гепатита В, а также токсинов *Escherichia coli* (Kramkowska M., 2013). Несмотря на разительные успехи в создании съедобных вакцин, ученые продолжают активно работать над решением еще целого ряда проблем. Например, как поместить активные

субстанции трансгенных вакцин в съедобные части овощей и фруктов? Или каким образом обеспечить одинаковую концентрацию вакцины в каждом кусочке съеденного фрукта или овоща?

Стремление ученых помочь страдающим и избавить их от тяжелых недугов лежит в основе дальнейшего развития медицинской биотехнологии и появления таких направлений, как разработка и внедрение новых диагностических систем (биосенсоры, биочипы), генная диагностика наследственных заболеваний и генная терапия. Одной из самых бурно развивающихся отраслей медицинской биотехнологии является производство генно-инженерных медикаментов (гормонов, ферментов, антител). Для получения генно-инженерных фармацевтических препаратов используют не только ГМ растения, микроорганизмы, но и культуры животных клеток. Несмотря на кажущуюся недоступность трансгенных лекарственных средств для жителей нашей страны, украинские врачи и пациенты уже на протяжении нескольких лет активно пользуются плодами трудов инженеров-генетиков. Эндокринологи одними из первых столкнулись с препаратами, полученными посредством генной инженерии, — это и инсулин, и гормон роста. В настоящее время врачи этой специальности уже вряд ли могут представить свою повседневную практическую деятельность без применения рекомбинантного инсулина, который также часто называют генно-инженерным, подчеркивая его способ получения, а произведенный при этом инсулин именуют человеческим, акцентируя внимание на его абсолютной идентичности гормону, вырабатываемому поджелудочной железой здорового человека. Другие трансгенные лекарства, такие как рекомбинантные эритропоэтины и факторы свертывания, прочно обосновались в фармацевтическом портфеле гематологов, а генно-инженерная урокиназа заняла место в арсенале кардиологов. Особое место среди современных биотехнологических препаратов занимают лекарственные средства, разработанные на основе генно-инженерных моноклональных антител. Сфера применения этих препаратов очень широка. Моноклональные антитела используются как для лечения онкологических заболеваний (трастузумаб, ритуксимаб, алемтузумаб, цетуксимаб, бевацизумаб), так и для терапии аутоиммунной патологии (инфликсимаб, адалимумаб, абатасепт, этанерцепт), лечения инфекционных и аллергических заболеваний (паливизумаб, ранибизумаб, омализумаб), подавления реакции отторжения трансплантата (Авдеева Ж. и соавт., 2011). Все эти медикаменты, созданные при помощи различных биотехнологических достижений, действуют более целенаправленно и эффективно по сравнению с традиционными фармакологическими препаратами.

## Есть или не есть? Вот в чем вопрос...

Одной из самых спорных и обсуждаемых проблем, связанных с практическим применением ГМ организмов, стала проблема потенциального влияния ГМ продуктов на состояние здоровья человека. Первые сообщения о токсичности трансгенных продуктов были сделаны британским ученым А. Pusztai. Исследователь провел серию экспериментов на лабораторных животных (крысах), которые в качестве корма получали ГМ картофель, содержащий

Продолжение на стр. 54.



## ГМО: где скрывается истина?

Продолжение. Начало на стр. 53.

белок лектин. Потребление этого ГМ продукта не пошло на пользу крысам: у них выявили патологические изменения преимущественно пролиферативного характера в кишечнике, печени, почках и головном мозге (А. Pusztai, 2001). Годом позже А. Pusztai опубликовал другую работу, в которой зафиксировал рост активности печеночных ферментов у кроликов, находившихся на диете из ГМ сои. Употребление ГМ кукурузы и ГМ картофеля также негативно сказалось на состоянии печени у лабораторных крыс: в первом случае имело место увеличение уровня печеночных ферментов, во втором – частичная атрофия печени (А. Pusztai, 2002). Преимущественное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Pusztai объяснил тем, что пищеварительный канал является первым и наиболее протяженным местом контакта организма с токсичной ГМ пищей. Это заявление произвело эффект разорвавшейся бомбы и мир разделился на противников и сторонников ГМ продуктов. Множество ученых попытались повторить опыты А. Pusztai. Одни специалисты не смогли воспроизвести эксперименты британского ученого, отметив при этом большое количество грубых методологических ошибок, допущенных А. Pusztai, отсутствие углубленного статистического анализа и неверную интерпретацию полученных данных. Другие исследователи не только воссоздали работы британского ученого, но и получили подобные удручающие данные. Так, J.S. de Vendomois и соавт. (2009) зафиксировали патологические изменения со стороны печени, сердца, надпочечников, почек у крыс, в качестве корма получавших три различных сорта ГМ кукурузы. На основании этих данных ученые сделали вывод, что исследуемые сорта ГМ кукурузы (сорт NK603, устойчивый к гербициду глифосату, сорта MON810 и MON863, содержащие модифицированные белки Cry1Ab и Cry3Bb1 соответственно) обладают гепатотоксичностью. Fares N. и соавт. (1998) выявили опухолевое поражение желудка и тонкого кишечника у крыс, питавшихся ГМ картофелем. Oliveri и соавт. (2006) отметили изменения репродуктивных органов мышей и крыс, получавших ГМ сою: яички этих животных стали темно-синего цвета вместо розового. Исследователи также обратили внимание на состояние предимплантационных эмбрионов подопытных животных. Оказалось, что в эмбрионах мышей, получавших ГМ сою, имело место временное изменение функции ДНК, которое проявлялось замедлением процесса транскрипции, в отличие от эмбрионов, родители которых питались не-ГМ соей.

Однако эти и многие другие исследования, свидетельствующие о негативном влиянии ГМ продуктов на состояние здоровья лабораторных животных, подверглись конструктивной критике со стороны сторонников ГМО. Как правило, среди многочисленных замечаний специалистов преобладают указания на малый объем выборки (недостаточное количество животных как в основной, контрольной группах и группе сравнения), краткосрочность исследования (оптимальная длительность эксперимента по определению риска

для здоровья ГМ растения – не более 3 мес), использование крыс линии Sprague Dawley, изначально предрасположенных к неопластическим процессам, отсутствие информации о точном составе пищи (наличие таких примесей, как микотоксины). Нарекания вызывают также «нетрадиционный» статистический анализ, использованное экспериментальное оборудование, несостоятельность сделанных выводов. Мнения общественности, наблюдавшей за всеми перипетиями этих научных баталий, разделились на диаметрально противоположные. Одни обвиняют ученых в заговоре, организованном с целью сокрытия негативного влияния ГМО на здоровье животных и людей, другие не видят ничего противостественного в употреблении ГМ продуктов.

Несмотря на продолжающиеся волнения общественности, последствия употребления ГМО продолжают активно изучаться. В настоящее время исследования проводятся с использованием выборки большого размера, в которых с особой тщательностью изучаются токсикологические нюансы действия трансгенной пищи. Среди последних изысканий в этой области следует обратить внимание на результаты двух исследований. В работе, выполненной под руководством Х. Tang (2012), 60 лабораторных крыс линии Sprague Dawley были поровну рандомизированы на три группы: одних животных на протяжении 90 дней кормили трансгенным рисом T1C-1, экспрессирующим белок Cry1C, другие получали обычный не-ГМ рис, третьи находились на обычной стандартной диете. На протяжении всего исследования ученые анализировали множество различных показателей: результаты анализа крови, уровень АЛТ и АСТ, общего белка и альбумина, щелочной фосфатазы и глюкозы, мочевины и креатинина, кальция и фосфора, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой/низкой плотности, а также фекальной микрофлоры. По завершении периода наблюдения для проведения гистологического исследования были отобраны образцы сердца, печени, почек, скелетной мускулатуры, селезенки, желудка, тонкого кишечника, щитовидной железы, тимуса, яичников и яичек. На протяжении всего эксперимента исследователи не зафиксировали никаких значимых межгрупповых различий в наборе веса или поведении лабораторных животных. Х. Tang также не выявил отличий в гематологических и биохимических показателях. Сравнивая результаты по гендерному и групповому признаку, ученый отметил, что уровень общего белка у самок, получавших ГМ рис, был выше, чем у самок контрольной группы (соответственно,  $65,97 \pm 2,17$  vs  $45,95 \pm 5,43$  г/л,  $p < 0,05$ ). Концентрация креатинина у самок, употреблявших ГМ рис ( $45,9 \pm 2,08$  мкмоль/л), значительно превосходила аналогичные показатели у самок, получавших не-ГМ рис ( $36,8 \pm 3,35$  мкмоль/л) или стандартную диету ( $35,9 \pm 3,78$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Несмотря на наличие указанных межгрупповых различий, исследуемые показатели оставались в пределах нормальных значений для крыс соответствующей породы и возраста. Анализ фекальной микрофлоры и гистологическое исследование полученных биоптатов также не выявил никаких отличий

между группами лабораторных животных. Получив приведенные данные, Х. Tang пришел к выводу, что трансгенный рис T1C-1 не оказывает никакого токсического действия на крыс.

Еще одна группа китайских ученых исследовала влияние ГМ риса T2A-1, экспрессирующего ген Cry2A, на состояние ЖКТ у здоровых крыс линии Sprague Dawley (Yuan Y. и соавт., 2013). Животных, принявших участие в исследовании ( $n=84$ ), рандомизировали для кормления трансгенным рисом, не-ГМ рисом или содержания на стандартной диете (AIN93G) на протяжении 90 дней. Проанализировав состояние кишечной микрофлоры, степень проницаемости базальной мембраны энтероцитов и структуру тонкого кишечника, содержание фекальных ферментов и уровень бактериальной активности, исследователи не выявили значимых межгрупповых различий у крыс, получавших ГМ и не-ГМ рис. Основываясь на полученных данных, Y. Yuan также считает, что ГМ рис T2A-1 не оказывает никакого токсического влияния на ЖКТ крыс.

Вроде бы все замечательно: если трансгенный рис не влияет на состояние здоровья крыс, то и человек может спокойно есть ГМ рис. Но и тут возникли разногласия: противников трансгенной пищи беспокоит потенциальная способность ГМО к горизонтальному переносу генов.

### Справка

**Горизонтальный перенос генов – это процесс, в котором организм передает генетический материал другому организму, не являющемуся его потомком (Тарантул В.З., 2009). Ярким примером природного горизонтального переноса генов является способность почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens* встраивать часть своей ДНК (плазмиду) в ДНК растительной клетки, при этом бактериальная ДНК становится частью наследственного материала растения.**

J.M. Smith в своей знаменитой книге «Генетическая рулетка» утверждает, что ГМ материал, поступив в пищеварительный тракт, может проникнуть через кишечную стенку, а затем с током крови попасть в половые органы человека и интегрироваться в половые клетки (2009). J.M. Smith также уверяет, что ГМ материал способен проникать через плаценту и встраиваться в организм плода, изменяя таким образом генетическую структуру будущих поколений. Сведения, мягко говоря, не очень обнадеживающие. Однако, если обратиться к результатам научных исследований, то окажется, что все не так уж страшно. Несколько десятилетий назад было установлено, что 95% всей ДНК, попавшей в пищеварительный тракт человека, распадается до отдельных мономеров – нуклеотидов (аденин, цитозин, гуанин, тимин), которые сами по себе не несут никакой генетической информации. В 5% случаев небольшие фрагменты ДНК (олигомеры, длиной до 400 нуклеотидов) могут достигать тонкого кишечника, где возможно их проникновение в кровь. Эти «кусочки» ДНК, несмотря на относительно малые размеры, потенциально могут передать свой генетический материал организму хозяина. Поэтому были проведены многочисленные исследования, которые пытались определить вероятность горизонтального переноса генов при употреблении в пищу ГМ продуктов.

Интересная работа была выполнена U. Hohlweg и соавт. (2001). Первоначально

ученые кормили мышей листьями сои, которые содержали ген Rubisco, кодирующий главный фермент рибулозобисфосфаткарбокксилазу, фиксирующий углекислый газ в процессе фотосинтеза. Именно ДНК этого гена ученые пытались обнаружить в тканях лабораторных животных. Несмотря на то что специфические продукты исследуемого гена были выявлены в селезенке и печени мышей, исследователи не зафиксировали ни одного случая экспрессии гена Rubisco лабораторными животными. Впоследствии исследователи несколько усложнили эксперимент и стали скармливать мышам корм, содержащий ДНК гена зеленого флуоресцентного белка. Если бы имел место горизонтальный перенос генов, то лабораторные животные стали бы флуоресцировать зеленым светом. Ежедневно на протяжении целых восьми поколений мыши получали эту ДНК не только с пищей, но еще и с внутримышечной инъекцией. По завершении исследования ученые не зафиксировали ни одного случая встраивания ДНК гена зеленого флуоресцентного белка в геном мышей. Полученный факт U. Hohlweg и соавт. объяснили следующим образом: «Вероятно, организм элиминирует введенную чужеродную ДНК посредством пути печень-желчь-кишечник».

Впоследствии было проведено еще множество подобных исследований, но уже с использованием ГМ растений. Так, R.H. Phipps и соавт. (2002) не обнаружили трансгенной ДНК в молоке коров, ежедневно получавших 26,1% ГМ соевой муки. Исследуя влияние ГМ силоса, содержащего сразу два трансгена, на продукцию и состав коровьего молока, S. Calsamiglia и соавт. (2007) не выявили ни в одном образце молока трансгенной ДНК или белка Cry1Ab.

В материалах просветительского сайта academicsreview.org (созданного ведущими учеными, которые дают научную оценку каждому постулату из книги J.M. Smith), указывается, что «появление фрагмента растительного гена в кишечной бактерии является обычным и не представляет собой новой угрозы для здоровья человека, учитывая то, что захват новой ДНК является частью нормального образа жизни бактерий, населяющих кишечник». Создатели сайта обращают внимание читателей на еще один факт: обычные, нетрансгенные продукты также являются источником чужеродной ДНК. Пища растительного и животного происхождения содержит РНК, ДНК, нуклеотиды и свободные нуклеиновые основания, общее количество которых в продуктах питания зависит от плотности нуклеиновых кислот в клетках. Максимальная концентрация ДНК содержится в бактериях, дрожжах и грибах, высокая – в мышечной ткани, низкая – в зерновых и картофеле (D.A. Jonas и соавт., 2001).

**Основная масса ДНК в нашем рационе представлена фрагментами генетического материала от обычных продуктов по сравнению с небольшим количеством трансгенной ДНК, присутствующей в ГМ пище. Получается, что в естественных условиях вероятность горизонтального переноса генов от обычной, нетрансгенной пищи гораздо выше, чем от ГМ продуктов (Academicsreview.org). Однако на протяжении многовековой эволюции человека геном *Homo sapiens* так и не обзавелся признаками, характерными для бактерий, растений или вирусов.**

Среди противников ГМО еще одним поводом для беспокойства является



возможность переноса гена устойчивости к антибиотикам, которым искусственно наделяют некоторые ГМ растения. Высказываются опасения, что бактерии, населяющие ЖКТ, могут захватить этот ген и стать нечувствительными к воздействию антибактериальных препаратов, что повлечет за собой возрастание числа инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикоустойчивыми бактериями (J.M. Smith, 2009).

#### Справка

**Ген резистентности к антибиотику – ген, экспрессия которого обеспечивает устойчивость ГМ организмов к определенному антибиотику. Является геном-маркером, по деятельности которого судят об успешности трансгенеза (на одной из стадий трансгенеза опытные клетки помещают в среду с антибиотиками, при этом обычные клетки гибнут, тогда как трансгенные, получившие ген устойчивости к антибиотику, выживают) (В.К. Шумный, 2001). Наиболее часто используются гены устойчивости к канамицину и ампициллину.**

Оппонируя противникам ГМО, ученые-генетики вновь подчеркивают маловероятность горизонтального переноса генов и отмечают: «Пролиферация в кишечнике бактерий, обладающих такими маркерными генами, потребовала бы, во-первых, захвата кишечными бактериями гена функциональной резистентности, а затем создания селективного преимущества этим бактериям для выживания и размножения» (Academicsreview.org). Стараясь придать данному утверждению точный математический смысл, D.A. Jonas и соавт. (2001) экспериментально рассчитали, что вероятность передачи гена устойчивости к антибиотику кишечным бактериям чрезвычайно мала и составляет 10-13 на один ген.

К числу наиболее потенциальных рисков, обусловленных употреблением ГМ продуктов, относят вероятность развития пищевой аллергии. Оппоненты ГМО, как правило, приводят в качестве примера случай, получивший большой общественный резонанс: возникновение аллергических реакций при приеме ГМ сои (J.M. Smith, 2009).

#### Справка

**Пищевая аллергия – сверхчувствительность иммунной системы организма, проявляющаяся при повторном употреблении пищевого аллергена на ранее сенсибилизированный этим антигеном организм.**

Ученые-генетики подтверждают факт развития пищевой аллергии, но объясняют сложившуюся ситуацию совсем иначе. Оказывается, обычная, нетрансгенная соя сравнительно бедна аминокислотой метионином, поэтому исследователи, стремясь увеличить питательные свойства соевых бобов, встроили в геном сои ген растения бертолетии высокой (второе название – «бразильский орех»), богатой метионином. В естественных условиях этот белок бразильского ореха сам по себе является сильным аллергеном, и, синтезируемый в ГМ-сое, он также вызвал аллергические реакции у чувствительных к нему людей. По мнению сторонников ГМО, всему виной является именно белок бразильского ореха, обладающий огромным аллергическим потенциалом, но никак не сам процесс трансгенеза или его продукт (ГМ соя). Однако инженеры-генетики сделали правильные выводы из сложившейся ситуации и разработали надежные методики

идентификации пищевых аллергенов в ГМ продуктах. В настоящее время ученые могут точно определить последовательность нового трансгенного белка, дабы установить, напоминает ли она какой-либо известный аллерген. В случае если белок получен из растения, вызывающего аллергические реакции, или белок по своему строению похож на аллерген, исследователи проверяют наличие специфических антител в сыворотке больных, у которых употребление этого белка уже спровоцировало развитие аллергической реакции (academicsreview.org). Если появляются подозрения, что переданный белок является потенциальным аллергеном, то научные разработки в этом направлении останавливаются, а синтезированный ГМ продукт уничтожается. Кроме того, обязательным этапом проверки любого трансгенного продукта на пищевую пригодность является испытание его на лабораторных животных. Дополнительной мерой профилактики пищевой аллергии можно считать рекомендацию ученых «на упаковках с ГМ продуктами указывать, какие белки в них содержатся, чтобы потребители-аллергики заранее знали белковый состав приобретаемой пищи».

Так есть или не есть ГМ продукты? Заведующий лабораторией генетически модифицированных организмов ВНИИ СБ РАСХН Я.И. Алексеев (2011) так ответил на этот вопрос: «Откровенно говоря, я убежден, что по сравнению с едой, содержащей консерванты, ароматизаторы и красители, пища с ГМО вообще безвредна. Да, я буду есть такую пищу... если найду ее! Ведь все чаще встречаются надписи: «Без ГМО!»».

#### Испытавший – опасается

Испытав немало неприятных моментов при первом поступлении ГМО на потребительские рынки, ученые и общественность опасаются появления токсичных ГМ продуктов. Поэтому вопрос безопасности трансгенов изучается особенно тщательно. В настоящее время тестирование безопасности ГМ продуктов базируется на принципе «фактической эквивалентности». Суть его состоит в том, что «если может быть доказано, что ГМ продукты «фактически» такие же, как не ГМ-продукты, то ГМО являются безопасными» (S. Bhattacharya и соавт., 2013).

#### Справка

**Оценка безопасности ГМО предусматривает следующие мероприятия:**

- молекулярную характеристику генов организма донора и реципиента;
- оценку стабильности встраиваемой рекомбинантной ДНК;
- определение потенциального профиля токсичности и аллергенности экспрессируемых новых белков;
- выявление специфических компонентов, признано обладающих токсичными свойствами;
- определение питательных свойств ГМ продуктов;
- изучение влияния термической обработки на свойства ГМ продуктов;
- выявление любых непреднамеренных эффектов, которые могут быть результатом геной модификации (S. Bhattacharya и соавт., 2013).

В соответствии с указанным принципом ученые сравнивают разнообразные свойства ГМО и обычных продуктов питания, полученных традиционным путем (агронOMICESКИЕ, морфологические, генетические, структурные), и устанавливают степень эквивалентности

между трансгенными и не-ГМ продуктами. Предусматривается также проведение токсикологического, аналитического и нутриционального анализа. Однако далеко не все исследователи считают указанный принцип оценки безопасности ГМО абсолютно идеальным, поскольку до сих пор не определено, какой уровень сходства между ГМ и не-ГМ продуктами можно считать эквивалентным (S. Bhattacharya и соавт., 2013).

**Несмотря на некоторые недостатки в существующей методике оценки безопасности ГМО, многие авторитетные организации считают употребление ГМ продуктов абсолютно безопасным. В 2002 г. ВОЗ опубликовала Программу по безопасности пищевых продуктов, в рамках которой выпустила брошюру «20 вопросов о ГМ пищевых продуктах». В этой брошюре особое внимание уделено безопасности ГМО: «Разные ГМО содержат разные гены, вводимые различными путями. Это означает, что оценку безопасности ГМ продуктов следует проводить на индивидуальной основе; нельзя делать общие заявления о безопасности всех ГМ пищевых продуктов. ГМ пищевые продукты, поступающие в настоящее время на международный рынок, подверглись тщательной оценке риска и вряд ли представляют угрозу для здоровья человека».**

Более актуальные сведения о свойствах ГМО были представлены в 2010 г. в рамках «Декады исследования ГМО», которая прошла на территории Европейского союза. Здесь были представлены результаты более 130 научно-исследовательских проектов, выполненных на протяжении 10 лет и проведенных с участием более чем 500 независимых исследовательских групп. На форуме рассматривались фундаментальные аспекты создания ГМО и их влияния на окружающую среду, безопасность употребления ГМ продуктов и оценка риска трансгенов, а также освещены новые технологии использования ГМО для получения биоматериалов и биотоплива. Большое внимание было уделено безопасности пищевых продуктов, содержащих ГМО. Ученые рассказали о новых методах оценки безопасности трансгенной пищи, раскрыли суть новых методик, предназначенных для изучения потенциальных непреднамеренных эффектов ГМ продуктов, представили результаты новых исследований, свидетельствующие о невозможности горизонтального переноса генов при употреблении ГМО, сообщили о биомаркерах, при помощи которых проводится постмаркетинговый мониторинг краткосрочного и долгосрочного влияния ГМО. Один из основных выводов, сделанных Генеральным директором Европейской комиссии по науке и информации, таков: «Биотехнологии, в частности ГМО, не более опасны, чем традиционные технологии селекции растений» (2010).

#### Законодательная поддержка

Жесткая полемика между сторонниками и противниками ГМО, а также необходимость в международном масштабе регулировать деятельность, связанную с современной биотехнологией, побудила членов ООН принять и подписать Конвенцию о биологическом разнообразии, направленную на обеспечение устойчивого развития и сохранения различных природных экосистем. Несколько позже в дополнение

к Конвенции был принят Картахенский протокол по биобезопасности.

#### Справка

**Картахенский протокол принят 29 января 2000 г., вступил в силу 11 сентября 2003 г. Украина ратифицировала этот документ 12 сентября 2002 г.**

Это первое юридически обязательное международное соглашение, целью которого является сохранение биоразнообразия и безопасности человечества при использовании продуктов современной биотехнологии, в том числе ГМО. Особое внимание в Протоколе уделяется соблюдению мер безопасности при перемещении ГМО через национальные границы. Страны, подписавшие Протокол, обязаны гарантировать, что получение живых измененных организмов, а также их обработка, упаковка, транспортировка, использование осуществляются таким образом, чтобы не допустить или уменьшить риски для здоровья человека или биологического разнообразия. В Протоколе предусмотрен «Принцип принятия мер предосторожности»; он используется в том случае, если страна хочет отказаться от импорта ГМО, опасаясь вредных последствий для своей нации и окружающей среды.

В Европейском союзе выращивание, использование и импорт ГМ продуктов жестко регламентируется. Основным законодательным актом в этой области является Директива Совета 2001/18/ЕС Европейского парламента и Совета о намеренном выпуске в окружающую среду ГМО (М. Кверчи и соавт., 2009). Этот документ ужесточает требования к выпуску ГМО, вводит правила оценки экологических рисков, делает обязательным послепродажное маркетинговое исследование и предоставление информации населению, внедряет обязательную маркировку и возможность прослеживания ГМО на всех этапах размещения их на рынке. Директива также обязывает производителей пищевых продуктов маркировать товары с долей ГМО в 0,9%.

В нашей стране существует несколько законодательных актов, регламентирующих особенности использования ГМО, основные из них – это Законы Украины «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів» (2007) и «Про безпечність та якість харчових продуктів» (2011). В 2012 г. в текст этих законодательных актов были внесены некоторые изменения, благодаря которым украинские потребители уже не увидят на продуктах питания маркировку «Без ГМО». Теперь товары, в которых нет ГМО или доля трансгенов в которых <0,9%, освобождаются от специальной маркировки; надпись «С ГМО» должна присутствовать в том случае, если доля трансгенов в продукте превышает 0,9%.

Ознакомившись с вышеприведенными фактами, может быть, вы уже можете сделать свой выбор между двумя выражениями: «ГМО – это зерно раздора» и «ГМО – это оливковая ветвь мира». В каком из этих утверждений скрывается истина? В трансгенном будущем, в котором не будет генетических заболеваний, или в обыденном завтра, свободном от ГМ продуктов? Думайте сами, решайте сами, ведь истина где-то рядом...





КОНТРОЛОК®  
antoprazole

КОЛИ КОНТРОЛЬ  
ЖИТТЄВО  
НЕОБХІДНИЙ



Довіра  
у гастроентерології

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

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