



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія

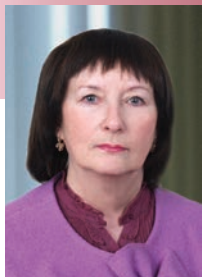
№ 1 (31)
березень 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 37635



Член-корреспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**Проблемы и успехи
украинской
гастроэнтерологии: итоги
года и планы на будущее**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медицинских наук,
профессор
Галина Фадеенко

**Достижения генетики и
геномики в
гастроэнтерологии**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Ткач

**Трансплантация фекальной
микробиоты -
революционный прорыв в
лечении инфекции
Clostridium difficile и других
заболеваний**

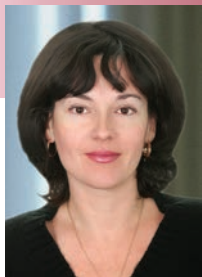
Читайте на сторінці **46**



Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Федорченко

**Современная терапия
хронического вирусного
гепатита С: инновации и
схемы, проверенные
практикой**

Читайте на сторінці **34**



Доктор медицинских наук,
профессор
Елена Губская

**Современная
классификация и
номенклатура
глютензависимых
заболеваний**

Читайте на сторінці **48**

АБСОЛЮТНАЯ ПРОЗРАЧНОСТЬ



МОВИПРЕП[®]
ВАШ ПАРТНЕР В УСПЕШНОЙ
ПОДГОТОВКЕ КИШЕЧНИКА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ 2 Л
ВМЕСТО 4 Л¹

МОВИПРЕП[®]

ПЭГ + АКо* (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.** Пероральное применение растворов электролитов на основе макрогола вызывает умеренную диарею и приводит к быстрому опорожнению толстого кишечника. Макрогол 3350, сульфат натрия и аскорбиновая кислота в высоких дозах действуют осмотически на кишечник, вызывая слабительный эффект. Макрогол 3350 способствует увеличению объема каловых масс, что влияет на подвижность толстой кишки при помощи нервно-мышечных проводящих путей. Вследствие этого достигается ускоренное прохождение размягченных испражнений по толстой кишке. Электролиты, содержащиеся в препарате, и дополнительное употребление прозрачной жидкости предотвращают нарушение водно-электролитного баланса, снижая риск обезвоживания организма. **Побочные реакции.** Диарея, тошнота, рвота, боль в животе, вздутие живота, боль в эпигастриальной области, анальное раздражение, нарушение сна, головокружение, головная боль, диспепсия, дисфагия, недомогание, озноб, жажда, чувство голода. **Категория отпуска.** Без рецепта. **Производитель:** НОРЖИН Лимитед, Великобритания, Нью Роуд, Тир-и-Берз, Хенгойд, Мид Гламорган, CF 82 8SJ. **Регистрационное свидетельство МЗ Украины:** №UA/12987/01/01 от 21.06.2013. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике.

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

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





ВЗДУТТЯ



БІЛЬ



ЗАПОР



ДІАРЕЯ

**УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РОЗВИТКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ**

Р.Л.: № UA7725/01/01 від 01.02.2013 р. до 01.02.2018 р.



Меверин®



- **Антиспастичний ефект**
- **Вибірковість дії на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту**
- **Нормалізація моторики**

СКЛАД.

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

ФОРМА ВИПУСКУ. Капсули.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 10 років:

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

Протипоказання.

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

Побічні реакції.

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

Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Інформацію подано у скороченому вигляді, повна інформація надається у Інструкції до медичного застосування препарату Меверин®.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



Спазмолитическая терапия в гастроэнтерологии: возможности мебеверина

Спастическая абдоминальная боль – одна из наиболее частых жалоб, с которыми пациенты обращаются к гастроэнтерологам, терапевтам, хирургам и врачам других специальностей. Она связана с нарушениями моторики органов желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, протоков поджелудочной железы. Для коррекции моторно-эвакуаторной функции органов и купирования боли традиционно используется разнородная группа спазмолитиков. О современных принципах выбора и оптимального применения спазмолитической терапии рассказала главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.



Н.В. Харченко

– Наталия Вячеславовна, насколько актуальна сегодня проблема спастической абдоминальной боли и гипермоторной дискинезии в практике гастроэнтеролога?

– Спастическая абдоминальная боль является неспецифическим симптомом многих функциональных и органических заболеваний органов пищеварения. Из тех, кто обращается к гастроэнтерологу, каждый второй предъявляет жалобы, обусловленные гипермоторной дискинезией гладкомышечного слоя стенки полых органов, чаще всего кишечника и желчевыводящих путей. При спастической дискинезии наблюдается повышение внутрипросветного давления и нарушение продвижения содержимого по полному органу, что создает предпосылки для возникновения боли и диспепсических расстройств, таких как запор, метеоризм, отрыжка, изжога, тошнота, реж – рвота. Спастическая дискинезия мышечной оболочки стенки полого органа или сфинктеров представляет собой наиболее частый механизм развития болевого синдрома при эзофагоспазме, пилороспазме, дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря, обострениях хронического панкреатита, воспалительных заболеваниях кишечника. При органических заболеваниях основными причинами спазмов становятся воспаление, нарушение нейрогуморальной регуляции тонуса гладких мышц. Классическим примером функционального расстройства с манифестацией в виде гипермоторной дискинезии толстой кишки является синдром раздраженного кишечника (СРК). Это распространенное хроническое невоспалительное заболевание, которое проявляется болью в животе, нарушением характера опорожнения кишечника (диареей или запором), метеоризмом. Этиопатогенез СРК до конца не изучен, но считается, что в основе спастической боли при болевой форме расстройства лежат нарушения моторики толстой кишки, вызванные такими факторами, как хронический психосоциальный стресс и нерегулярное питание. Хочу напомнить, что для постановки диагноза СРК необходимо исключить другие возможные, в первую очередь органические причины симптомов.

– Какова роль миотропных спазмолитиков в лечении перечисленных заболеваний?

– Учитывая, что основным патофизиологическим механизмом в развитии абдоминальной боли является спазм гладких мышц органов брюшной полости, для ее купирования целесообразно использование миотропных спазмолитиков. Они не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа, а следовательно, и возобновлению его нормального функционирования. Современные спазмолитики достаточно безопасны и не вызывают привыкания, что особенно важно при необходимости повторных курсов терапии. Кроме того, миотропные спазмолитики устраняют

спазм как одну из частых причин абдоминальной боли, но не влияют на механизмы болевого восприятия в нервной системе, а значит, не «стирают» клиническую картину в случаях острой хирургической патологии.

– Какими принципами следует руководствоваться при выборе спазмолитика?

– Хотелось бы выделить три важных условия эффективности спазмолитического лечения:

- применение спазмолитиков строго по показаниям и с учетом конкретной клинической ситуации;
- выбор качественного препарата;
- применение современных спазмолитиков, действующих предметно на источник боли, не оказывая системных эффектов (что особенно актуально для лечения СРК).

Первый пункт означает, что лечащему врачу при разработке терапевтической стратегии в каждом конкретном случае следует понимать особенности патогенеза болевого синдрома, учитывать механизмы действия и фармакокинетики лекарственных средств, а также наличие у больного сопутствующей патологии. Терапия должна быть индивидуализированной. Кроме того, выбирать спазмолитик следует с учетом доказанной эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности применения.

– И все-таки как врачу сориентироваться в многообразии представленных на фармацевтическом рынке спазмолитиков?

– Примером современного селективного миотропного спазмолитика, который отвечает вышеперечисленным критериям эффективности и безопасности, является мебеверин. В Украине качественный и доступный по цене генерический препарат мебеверина гидрохлорида представлен отечественным производителем – корпорацией «Артериум» – под названием Меверин®. Мебеверина гидрохлорид, оказывает два синергичных эффекта. Первый сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает поступление натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и блокирует вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате нарушается фосфорилирование миозина и прекращается сокращение мышечного волокна. Второй механизм обусловлен блокадой пополнения внутриклеточных депо ионами кальция, что играет важную роль в регуляции тонуса и сократительной способности мышечного волокна. Это в конечном итоге приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации, что предупреждает развитие длительной релаксации миоцита. Следовательно, назначение мебеверина приводит к снятию спазма без развития гипотонии гладких мышц, то есть к нормализации тонуса мышечного волокна, что обеспечивает восстановление моторики кишечника при СРК

и оттока желчи при дискинезиях билиарного тракта. Эта особенность мебеверина выгодно выделяет его среди других миотропных спазмолитиков, которые могут вызывать длительную гипотонию гладких мышц. Кроме того, следует отметить быстрое начало действия мебеверина, эффект которого начинает проявляться в течение пол часа после приема первой дозы.

Среди препаратов мебеверина с доказанной эффективностью и безопасностью Меверин® корпорации «Артериум» выгодно отличается еще и по критерию фармакоэкономической целесообразности.

– Изучался ли мебеверин в пострегистрационных клинических исследованиях, в том числе в Украине?

– За более чем 40 лет применения в мировой практике эффективность и безопасность мебеверина при СРК и других заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся спастической болью, хорошо изучены по критериям доказательной медицины в клинических исследованиях, включая двойные слепые плацебо-контролируемые (Eisenburg J., Kruis W., 1978; Connel A.M. 1985; Evans P.R., Bak Y.-T., 1996 и др.).

Эффективность мебеверина в облегчении абдоминальной боли и нарушений работы кишечника всегда была достоверно выше таковой плацебо. Также доказана эффективность мебеверина в сравнении с другими спазмолитиками (Tudor G.J., 1986; Salandre D., Mignon M., 1989; Grillage M.G. et al., 1990; Lee K.J., Kim N.J., 2011 и др.). На нашей клинической базе в рамках рандомизированного открытого сравнительного исследования изучались эффективность и безопасность препарата Меверин® корпорации «Артериум» у больных СРК. На фоне диетотерапии с увеличением пищевых волокон в рационе (соответственно кулинарно обработанных – каши, отварные овощи, цельнозерновой хлеб и т.д.) в основной группе назначался Меверин® по 1 капсуле 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 14 дней, а в контрольной группе – оригинальный препарат мебеверина по аналогичной схеме. Основную группу составили 30 пациентов с СРК с запором и болью. В контрольную группу вошли также 30 больных СРК с сопоставимыми демографическими и клиническими характеристиками. Среди обследованных большинство составляли женщины – 42 участницы (70%), мужчин было 18 (30%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 58 лет. Давность заболевания была различной – от впервые выявленной патологии у 8 больных (13%) до 16 лет.

На момент первого осмотра все пациенты предъявляли жалобы на периодические боли вокруг пупка, в левой половине живота различной интенсивности – от чувства дискомфорта до выраженных схваткообразных болей. Морбидные функциональные заболевания имели место у каждого второго больного в обеих группах, что подтверждает наличие моторно-эвакуаторных

изменений различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с функциональными нарушениями. Всем больным для исключения органической патологии и верификации диагноза СРК была проведена колоноскопия. У 18 (60%) и 24 (80%) участников в основной и контрольной группах соответственно была выявлена на определенных участках усиленная гаустрация, спазмы, у 6 (20%) и 5 (17%) пациентов соответственно – очаговая гиперемия слизистой оболочки толстой кишки.

После назначения препарата Меверин® у всех больных отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение жалоб уже в первые-вторые сутки лечения. Аналогичные результаты получены и в контрольной группе.

Выраженная по интенсивности (2 балла) схваткообразная боль наблюдалась до терапии у 9 (30%) больных основной и у 8 (27%) контрольной группы. После первого дня лечения она сохранялась у 4 (13%) представителей основной (2 балла) и у 5 (17%) контрольной группы (2 балла). К концу курса терапии болевой синдром сохранялся у 4 больных основной и у 3 контрольной группы, однако пациенты характеризовали эту боль как ноющую, умеренной интенсивности (по интенсивности – 1 балл). У подавляющего же большинства больных (26-87% и 27-90% соответственно) к концу курса лечения жалобы на боли отсутствовали.

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод, что высокая эффективность терапии, которая определялась как значительное уменьшение выраженности большинства показателей болевого и диспепсического синдромов к концу курса лечения (0-1 баллов), имела место у 26 (87%) пациентов основной и у 27 (90%) контрольной группы. Умеренная эффективность (уменьшение выраженности части показателей болевого и диспепсического синдромов к концу курса) была выявлена у 4 (13%) и 3 (10%) больных соответственно.

Все пациенты основной и контрольной групп хорошо переносили Меверин® и препарат сравнения, побочные эффекты, которые могли быть связаны с механизмами действия спазмолитиков, не наблюдались.

По результатам исследования мы сделали следующие выводы:

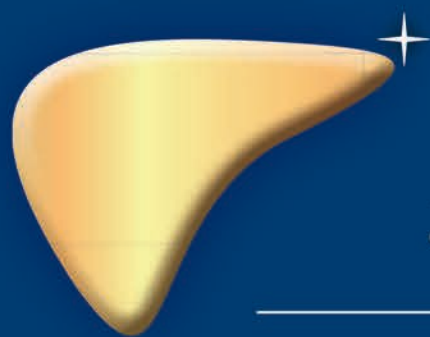
1. Препарат Меверин® хорошо переносится больными и не вызывает побочных эффектов, доступных обнаружению существующими методами диагностики.

2. Препарат Меверин® является эффективным средством лечения пациентов с СРК.

Учитывая механизм действия, безопасность и доказательную базу мебеверина, можно заключить, что применение препарата Меверин® обосновано у всех пациентов со спастической абдоминальной болью, связанной как с функциональными, так и с органическими заболеваниями ЖКТ.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**





з 1992 р.

УРСОСАН

урсодеоксихолева кислота



PRO.MED.CS
Praha a.s.

Показання: Для розчинення рентгеноконтрастних холестеринових жовчних каменів у жовчному міхурі (жовчні камені мають бути не більше 15 мм у діаметрі, а жовчний міхур, незважаючи на наявність жовчних каменів, має функціонувати). Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до урсодеоксихолевої кислоти та інших компонентів препарату; гострі запальні захворювання жовчного міхура або жовчних протоків; непрохідність жовчних протоків (загальної жовчної протоки або протоки міхура); виражені тяжкі порушення функції печінки і нирок; порушення скорочень жовчного міхура. Препарат не призначають хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується радіологічними методами, з кальцифікованими каменями, або таким, що мають часті жовчні коліки. **Побічні реакції:** З боку травної системи: часто – рідке випорожнення; рідко – діарея; дуже рідко – скарги на сильний біль у правому підребер'ї у хворих на первинний біліарний цироз. З боку печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура: рідко – транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ; дуже рідко – може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів, нудота, блювання. При терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування. Алергічні реакції: дуже рідко – кропив'янка (тільки на початку лікування).

Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні. 04655, м. Київ, вул. Богатирська, 1А, 2-й поверх. Тел.: (044) 500-33-81, office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Проблемы и успехи украинской гастроэнтерологии: итоги года и планы на будущее

Несмотря на то что реформы здравоохранения в нашей стране направлены на увеличение роли врачей общей практики – семейной медицины, гастроэнтерология как специализированное направление внутренней медицины продолжает развиваться в русле мировых тенденций, и для специалистов прошедший год был достаточно насыщенным и продуктивным. Об успехах и проблемах отрасли рассказала главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.

– Как отражается реформа здравоохранения на деятельности гастроэнтерологической службы?

– Становление института семейной медицины, безусловно, является важным этапом развития отечественной медицины в соответствии с современными мировыми тенденциями. При этом очень важно, чтобы уровень подготовки как семейного врача, так и гастроэнтеролога соответствовал международным требованиям, предъявляемым к этим специальностям. В сегодняшних реалиях процесс интеграции различных нововведений в национальную систему здравоохранения является непростым и требует времени. Этот процесс затрагивает и нашу специальность. По отчетам из областей, наблюдается тенденция к некоторому сокращению ставок врачей-гастроэнтерологов и количества гастроэнтерологических коек в стационарах, хотя это не является частью официальной политики МЗ. Такое сокращение может отразиться на качестве оказания специализированной помощи, ведь гастроэнтерологи глубже понимают патологию органов пищеварения, чем терапевты и семейные врачи.

По-прежнему актуальна проблема несовершенства статистической отчетности. В утвержденные МЗ формы 12 и 20, по которым врачи регистрируют заболевания, наконец в 2013 г. были введены такие нозологии, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром раздраженной кишки (СРК), хронические вирусные гепатиты В и С, целиакия. Теперь предстоит большая работа по повышению качества составления статистической отчетности, правильности выставления диагнозов, которые включены в формы 12 и 20 для получения более четкой картины эпидемиологии заболеваний органов пищеварения. Отсутствие должного статистического учета за последние годы привело к тому, что не существует точных данных о заболеваемости населения такой распространенной патологией, как ГЭРБ. А Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (WGO) в 2000 г. провозгласила XXI век веком ГЭРБ. По статистическим отчетам, распространенность ГЭРБ в украинской популяции составляет 0,5%, а в мире этот показатель достигает 20%. Такая же ситуация с СРК. Эти нозологии часто скрываются за другими диагнозами, в результате чего как бы не являются актуальными в Украине, хотя признаны во всем мире. Также следует отметить проблемы оснащения и подготовки врачей по вопросам эндоскопии. За рубежом нет отдельной специальности «эндоскопист» – эндоскопической диагностикой и лечением занимаются гастроэнтерологи и/или хирурги. Мы стремимся, чтобы врач-гастроэнтеролог в нашей стране также владел диагностической эндоскопией. Наша инициатива подготовки гастроэнтерологов в соответствии с мировыми стандартами, предполагающая освоение таких методов, как диагностическая фиброгастродуоденоскопия и ректосигмоидоскопия, получила должное развитие и прошла соответствующее научно-методическое обоснование. Квалификационные характеристики врача-гастроэнтеролога первой и высшей категорий уже включают обязательное владение техникой выполнения диагностической эндоскопии. Мы располагаем хорошей материальной базой для подготовки врачей по эндоскопии на нашей кафедре.

– Какие заболевания органов пищеварения сегодня вызывают наибольшую тревогу у специалистов?

– Хочу отметить, что с каждым годом растет распространенность всех гастроэнтерологических заболеваний. Это связано с такими неблагоприятными факторами, как хронические стрессы, низкая культура питания, низкое качество продуктов и питьевой воды, массовое использование антибиотиков в сельском хозяйстве и другими. Все это влияет на процессы пищеварения и кишечную микрофлору, которая по последним данным играет важнейшую роль в поддержании здоровья человека. Еще один фактор возникновения и хронизации заболеваний органов пищеварения – это потребительское отношение населения к здоровью, самолечение и лечение у неспециалистов. Этому способствует агрессивная реклама лекарств и их безрецептурная доступность. В последнее время наблюдается новая тревожная тенденция: врачи инструментальной диагностики после проведения гастроскопии или ультразвукового исследования на обратной стороне бланка заключения расписывают большое лечение. Да, они тоже врачи, но ведь они знают только общие принципы лечения, а у каждого пациента заболевание протекает индивидуально, при этом у каждого – свой анамнез, своя сопутствующая патология. Только врач-гастроэнтеролог может составить оптимальный план обследования, дифференциальной диагностики и лечения.

– Какой вы видите роль врачей-гастроэнтерологов в поддержании и укреплении здоровья населения?

– Кто, если не врач, должен формировать ответственное отношение больного к своему здоровью? Очевидно, что самый эффективный способ продления жизни – не расходовать ее слишком беспечно. Поэтому гастроэнтерология так тесно связана с профилактическим направлением в медицине и с диетологией. Отец научного подхода в медицине Гиппократ еще в V веке до н.э. утверждал, что болезнь является не наказанием богов, а последствием природных факторов, нарушения питания, привычек и характера жизни. Ему же приписывают фразу: «Пусть пища будет лекарством, а лекарство – пищей». Из эмпирических представлений о лечебно-профилактических свойствах различных пищевых продуктов и их сочетаний развилась наука диетология и производные от нее направления медицины – диетопрофилактика и диетотерапия. В развитых странах вопросам питания в контексте профилактики заболеваний и поддержания здоровья населения уделяется большое внимание. А в Украине до сих пор не принята Национальная концепция здорового питания. Для ее разработки необходимо объединить усилия ученых, специалистов здравоохранения и представителей государственных структур, в том числе относящихся к контролю качества продуктов питания. В обсуждении вопросов питания на национальном уровне должны принимать участие учреждения Академии наук (включая два гигиенических НИИ), МЗ, профильные кафедры, в том числе наша – единственная с курсом диетологии. Причем мы готовы обучать как гастроэнтерологов, так и семейных врачей и других специалистов.

В Украине отмечается недостаточная информированность основной массы населения о принципах здорового питания.

Источниками представлений о нем в основном являются реклама на телевидении и рекламные статьи в печатных изданиях. В противовес этому врачи обязаны стать для своих пациентов источником научно обоснованной и подкрепленной данными доказательной медицины информации о здоровом, полноценном питании. Нельзя быть диетологом, не зная процессов пищеварения, особенностей коррекции питания у больных с различной патологией желудочно-кишечного тракта. Поэтому в силу специфики клинического опыта ближе всех к вопросам диетологии оказались врачи-гастроэнтерологи. Но знания по диетологии нужны и терапевтам, и кардиологам, и хирургам, и другим специалистам. К сожалению, в современную эпоху достижений фармакологии при выборе стратегий ведения пациентов с заболеваниями внутренних органов фактор питания часто остается в тени.

– Расскажите о новых проектах последипломного образования врачей в сфере гастроэнтерологии.

– Важнейшим событием 2013 г. стал последипломный образовательный курс Европейской ассоциации гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN) «Кислотозависимые заболевания: новые достижения», который состоялся в апреле во второй день XV Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины на базе НМАПО им. П.Л. Шупика. Европейский курс на высоком уровне провели лекторы из Венгрии, Германии, Италии, Нидерландов, Швеции под руководством авторитетного ученого, профессора Питера Малфертайнера (Германия). Решение о проведении курса было принято согласно договору о сотрудничестве между НМАПО им. П.Л. Шупика и EAGEN. Уровень подготовки украинских гастроэнтерологов достаточно высок, но, к сожалению, у большинства из них нет финансовых возможностей посещать курсы EAGEN в европейских странах, где стоимость участия составляет около 200 евро. Поэтому мы благодарны лекторам за понимание и согласие приехать в Киев, а также спонсору курса, подарившему нашим врачам такую возможность (при этом спонсор не влиял на содержание лекций). Иностранцы лекторы часто бывают в Украине по приглашению фармацевтических фирм, но проведение независимого европейского курса последипломной подготовки – это действительно первое событие такого масштаба. В Европе курс обычно собирает по 100-150 врачей. Европейские коллеги были очень удивлены заявленным количеством участников киевского курса – 500 человек. И именно такое количество слушателей пришло ознакомиться с курсом – в зале не хватало свободных мест. Это говорит о том, что мы идем по правильному пути. В апреле этого года в рамках очередной Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины планируется образовательный курс EAGEN по кишечному пищеварению и микробиоценозу кишечника.

Мы также намерены развивать традиционные формы последипломного образования – курсы повышения квалификации на базе кафедры, Национальную школу гастроэнтерологов и гепатологов Украины – и новые направления, такие как проекты дистанционного образования в формате видеоконференций, когда устанавливается прямая видеосвязь между несколькими городами. Этот инновационный формат



Н.В. Харченко

позволяет вовлечь максимальное число участников, сэкономив драгоценное время на переездах.

Уже на протяжении 15 лет Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины собирает практических специалистов – гастроэнтерологов, диетологов, терапевтов, семейных врачей, хирургов, эндоскопистов и врачей других специальностей из всех областей Украины для получения доступа к новым открытиям и достижениям, результатам последних клинических исследований. В сентябре в г. Полтаве прошла научно-практическая конференция с международным участием «VI Украинская гастроэнтерологическая неделя», собравшая ведущих отечественных и зарубежных ученых, а также практикующих врачей-гастроэнтерологов и представителей других специальностей из разных областей Украины.

Следует отметить и участие украинских гастроэнтерологов в научных событиях европейского масштаба. В октябре 2013 г. в столице Германии Берлине состоялась 21-я ежегодная Европейская гастроэнтерологическая неделя (United European Gastroenterology Week, UEGW 2013). В работе этого крупнейшего европейского гастроэнтерологического форума приняли участие около 14 тыс. врачей, ученых, фармацевтов, в том числе украинская делегация.

– Что еще в планах на будущее?

– Успешно работает междисциплинарная группа по разработке клинических рекомендаций и протоколов лечения болезней органов пищеварения при департаменте лечебно-профилактической помощи МЗ Украины и департаменте стандартизации медицинских услуг Государственного экспортного центра МЗ Украины. Утверждены протоколы по оказанию медицинской помощи больным ГЭРБ (для врачей-гастроэнтерологов) и диспепсией (для врачей семейной медицины); подготовлены рекомендации и протоколы по хроническому панкреатиту, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; в процессе создания находятся протоколы по хроническим гепатитам. К сожалению, очень долго происходит процесс утверждения клинических протоколов в МЗ. А информация и принципы лечения за это время могут устареть.

Большое внимание продолжаем уделять направлениям профилактики гастроэнтерологической патологии: образу жизни, вопросам питания, ранней диагностики и превентивному лечению. В последнее время все большее внимание ученых привлекает концепция персонализированной медицины и питания, которая базируется на индивидуальном подборе лечения и/или питания в зависимости от генетических особенностей и течения заболевания у конкретного пациента. Мы также намерены развивать эту концепцию в Украине.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



С.В. Музыка, Медицинский центр «Олимед», г. Киев

Заболевания толстой и прямой кишки: роль гастроэнтеролога и эндоскописта



С.В. Музыка



Участники клинической сессии «Заболевания толстой и прямой кишки – роль гастроэнтеролога и эндоскописта»



Видеотрансляция из операционной клиники «Олимед». Врач-эндоскопист С.В. Музыка проводит скрининговую колоноскопию

Об актуальности проблемы колоректального рака в Украине в последние годы сказано и написано много. Очевидно, что в отсутствие национальной программы скрининга можно рассчитывать лишь на скрининг индивидуальный, когда вся ответственность за эффективность профилактики колоректального рака ложится на лечащего врача. В данной ситуации на первый план выходит информированность врачей – интернистов и гастроэнтерологов.

Где, как не на приеме у врача, пациент должен получить правдивую информацию о факторах риска развития рака толстой и прямой кишки, о показаниях к началу скрининга, о роли эндоскопической полипэктомии в снижении онкологической заболеваемости? Проблема скрининг-резистентности актуальна даже в странах, в которых скрининговую колоноскопию рекламируют на улицах и телевидении. К сожалению, пока что в нашем обществе исследование толстой и прямой кишки вызывает только негативные ассоциации. В то же время быть убедительным в общении с пациентом недостаточно. Врач должен знать критерии оценки качества скрининговой колоноскопии, уметь интерпретировать заключение эндоскописта и патоморфолога, быть осведомленным относительно интервалов наблюдения после полипэктомии. Как правильно выбрать место для проведения скрининговой колоноскопии, на что ориентироваться при анализе работы эндоскопического кабинета – вопросы, которые будут интересовать любого специалиста, направляющего своего пациента на скрининг колоректального рака. И, наконец, выбрав место для проведения эндоскопического скрининга, необходимо четко знать, как правильно подготовить пациента. То, что качество подготовки напрямую коррелирует с эффективностью скрининга, а клизма – худший из всех способов подготовки, ставит врача перед выбором препарата для перорального очищения кишечника. Ассортимент средств подготовки постоянно дополняется, на рынке Украины появляются наиболее популярные на Западе препараты, и пациенту уже необязательно выпивать четырехлитровые порции полиэтиленгликоля, борясь с тошнотой. Перечисленные проблемы – лишь

часть всех «точек соприкосновения» врача-эндоскописта и врача, направившего пациента на скрининговую колоноскопию. Поэтому и возникла идея поиска полного взаимопонимания и объединения усилий врачей разных специальностей в борьбе за снижение показателей заболеваемости и смертности от колоректального рака.

Эта инициатива была реализована кафедрой гастроэнтерологии, эндоскопии и диетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика при поддержке компаний Olympus и Takeda на базе киевского гастроцентра «Олимед», где 13 декабря 2013 года прошла клиническая сессия с прямой видеотрансляцией из операционной на тему «Заболевания толстой и прямой кишки – роль гастроэнтеролога и эндоскописта». За одним столом собрались гастроэнтерологи и эндоскописты из Киева, Еревана, Тбилиси, Донецка, Кировограда. Участники сессии знакомились с докладами по результатам последних научных исследований, активно обсуждали услышанное, делились собственными наблюдениями.

Отдельный доклад был посвящен преимуществам и недостаткам средств пероральной подготовки толстой кишки к эндоскопическим исследованиям. Был продемонстрирован первый опыт применения в Украине препарата Мовипреп, который, несмотря на многолетнее лидерство на фармацевтическом рынке США и Европы, только недавно стал доступен украинским пациентам. Согласно результатам анализа эффективности он ни в чем не уступает другим средствам, но при этом наблюдается наилучший комплаенс. Возможность приема двух литров препарата вместо четырех делает пациентов «сговорчивее», что может в будущем способствовать снижению скрининг-резистентности.

Во время прямой трансляции скринингового эндоскопического исследования колоноскопом Olympus EXERA III с одномоментным удалением зубчатой аденомы врачи имели возможность обсудить с оператором аспекты диагностической и лечебной эндоскопии в режиме реального времени. При этом присутствующие убедились в преимуществах эндоскопии высокого разрешения с многократным оптическим увеличением, которая



Микрофотография зубчатой аденомы, сделанная при проведении колоноскопического исследования высокого разрешения

рутинно применяется в гастроцентре «Олимед». Использование эндоскопической техники, соответствующей современным международным требованиям по колоректальному скринингу, позволяет увеличить количество выявленных находок. Это наиболее актуально для зубчатых аденом, которые характеризуются стелющимся ростом и часто не отличаются по цвету от окружающей слизистой оболочки, что показано на микрофотографии, сделанной во время колоноскопического исследования. Роль зубчатых аденом в увеличении заболеваемости колоректальным раком высока. Так, генетические исследования подтверждают высокую частоту мутаций, генетической нестабильности в зубчатых аденомах, которые чаще всего наблюдаются в проксимальных отделах толстой кишки. В последние годы опубликованы результаты исследований, которые раскрывают так называемый зубчатый путь развития колоректального рака.

Понимание и обсуждение проблем эндоскопического скрининга рака толстой и прямой кишки имеет большое значение не только для эндоскопистов и онкологов. Все участники сессии признали необходимость тесного сотрудничества врачей разных специальностей для достижения общей цели – снижения показателей заболеваемости и смертности от колоректального рака в Украине.

Медицинская газета «Здоровье Украины». Тематический номер «Гастроентерология, 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 ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» по научно-лечебной работе

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. Майданик, 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. Поворознюк, 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

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 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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Людмила Жданова** Свідоцтво KB №14867-3838P 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

Тарас Безлюда

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Інна Головка**

Андрій Присяжнюк

Зоя Маймескул

АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Мирослава Табачук**

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін 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.

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

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

Контактні телефони:

Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу. **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **521-86-98**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 17.03.2014 р.
Замовлення № Наклад **20 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Інформаційний лист № 1 про проведення конкурсу наукових робіт молодих вчених

Оргкомітет V з'їзду гастроентерологів України, який відбудеться 18-19 вересня 2014 року у м. Києві, оголошує конкурс наукових робіт молодих вчених (студентів, аспірантів, магістрантів, клінічних ординаторів, викладачів віком до 35 років станом на 18.09.2014 р.).

На конкурс подаються **самостійно** підготовлені **виключно оригінальні** наукові роботи молодих науковців або наукових колективів (не більше трьох осіб) у вигляді статей з актуальних проблем гастроентерології, які є пошуковими за своїм характером, мають наукове і прикладне значення. На конкурс не приймаються роботи оглядового характеру, а також матеріали, які подавалися на інші конкурси.

Умови оформлення наукових статей

Структура основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей і складатись з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

Статті публікуються українською або російською мовою. Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах – роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста;
- текст у вигляді наукової статті (обсяг – до 15 сторінок);
- таблиці, рисунки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і бажано в одному файлі з ним. Таблиці слід будувати в Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовки і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

Діаграми та графіки будують у форматах Excel або Graph. Фотографії, ехограми, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG).

Список джерел цитованої літератури не повинен перевищувати 20, при цьому 50% з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини. Списки літератури складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею.

Порядок оформлення: для монографій – прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит. – К.: Здоров'я, 1992. – 168 с.); для статей із журналів та збірників – прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких розміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові хворих у різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 80-84); для іноземних видань аналогічно: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med. – 1998. – Vol. 91, № 2. – P. 71-92).

Резюме мають бути з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним).

Резюме до статті повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити:

- такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме – одна друкована сторінка;

- поштову та електронну адресу, номер телефону авторів (вказати у анкеті);

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3x4 см (обов'язково в електронному вигляді);

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами;

- додатково трьома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. Транслітерацію необхідно виконувати згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. № 55 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Текст набирають у Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210x297 мм (формат A4). Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, слід надавати перевагу міжнародній непатентованій назві (INN), писати її з малої літери. У разі потреби навести торгову назву – подавати її з великої літери та в лапках.

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійдуть на конкурс, будуть прорецензовані. Фаховим журі конкурсу буде проведена ретельна експертиза надісланих наукових праць з оцінкою за такими критеріями:

- актуальність теми;
- зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами;
- методичний підхід;
- наукова новизна отриманих результатів;
- практичне значення отриманих результатів;
- відповідність висновків меті та задачам дослідження;
- особистий внесок конкурсанта, відповідність статті вимогам до її оформлення.

Для участі у конкурсі необхідно надіслати такі матеріали:

- офіційне направлення (лист-заявку від установи), підписане керівником закладу із гербовою печаткою, у якому зазначити дати народження конкурсанта (у випадку колективу авторів – зазначити дати народження кожного із співавторів);
- оригінальну наукову статтю у двох примірниках, оформлену згідно з вимогами. Статтю підписують усі автори;
- CD-диск з електронною версією рукопису у форматі *.rtf, а також збереженими окремими файлами ілюстраціями;
- відомості про творчий внесок кожного співавтора (співавторів може бути не більше трьох осіб);
- відомості про зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Наукові роботи на конкурс із супровідними матеріалами необхідно надіслати в термін до 15 травня 2014 р. на адресу:

проф. Скрипнику Ігорю Миколайовичу, кафедра внутрішньої медицини № 1, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», вул. Шевченка, 23, 36011 м. Полтава, тел. (05322) 22820, e-mail: scrin69@yandex.ru

За результатами конкурсу Оргкомітетом з'їзду будуть визначені три найкращі роботи, які будуть опубліковані в Українському науково-практичному спеціалізованому журналі «Сучасна гастроентерологія».

Переможці конкурсу наукових робіт молодих вчених будуть нагороджені на з'їзді грошовими преміями.

КОНТРОЛОК® —

КОЛИ КОНТРОЛЬ
ЖИТТЄВО
НЕОБХІДНИЙ



Довіра
у гастроентерології



РІОПАН

Швидко
полегшує печію



CONT-ГРД-112013-006

● ВИГОТОВЛЕНО
● В НІМЕЧЧИНІ

Інформація з медичного застосування препарату Контролок®. Діюча речовина: Pantoprazolum. **Лікарська форма.** Табл., резистентні до шлункового соку, що містить 45,1 мг пантопразолу натрію сульфідрату, що відповідає 40 мг пантопразолу; табл., резистентні до шлункового соку, що містить 22,6 мг пантопразолу натрію сульфідрату, 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. **Показання:** рефлюкс-езофагіт легкого, середнього та важкого ступеня; ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з печинними виразками, спричиненими цим мікроорганізмом; виразка дванадцятипалої кишки та шлунка; синдром Золлінгера-Елісона та інші патологічні гіперсекреторні стани; профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом високотоксичних лікарських препаратів проти запальних 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, мигорин, алергічні реакції, головний біль. **Категорія відпуску.** За рецептом – 14 таблеток у упаковці, 1 скляний флакон у картонній коробці. Р.п. №UA/0106/02/01 від 09.04.09, UA/0106/01/02 від 28.07.09, UA/9054/01/01 від 18.07.13. Виробник: Нікомед Оранісбург ГмбХ, Німеччина для Нікомед ГмбХ, Німеччина; Нікомед ГмбХ, Німеччина.

Інформація з медичного застосування препарату Ріопан. Діюча речовина: Магальдрат 800 мг і 1600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки жувальні 800 мг, №10, №20. Суспензія оральна 800 (1600) мг/10 мл саше по 10 мл, №20. **Фармакотерапевтична група.** Антацидні засоби. Комбіновані препарати та сполуки алюмінію, магнію і кальцію. **Показання:** печія і кислотозалежні захворювання шлунка; симптоматичне лікування виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. **Фармакологічні властивості.** Дія магальдрату заснована на миттєвій регуляції шлункового соку. Нейтралізує хлористоводнюку кислоту в шлунку, знижує активність пепсину. Володіє адсорбуючою та обволікаючою дією. Адсорбує жовчні кислоти і лінолєїтин, захищаючи слизову оболонку шлунка. Магальдрат не впливає на перистальтику шлунку. Магальдрат не всмоктується в травному тракті. **Побічні реакції.** Дуже часто: рідкі випорожнення. Дуже рідко: діарея. У пацієнтів з нирковою недостатністю або при тривалому застосуванні препарату у високих дозах можливі підвищення рівня алюмінію і магнію в сироватці крові, що може призвести до накопичення алюмінію, головним чином у нервовій і кістковій тканинах, та до дефіциту фосфатів. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.п. №UA/11741/02/01, UA/11741/02/02 від 31.01.2012, UA 11741/01/01 від 26.10.2011. Виробник: Нікомед ГмбХ, Оранісбург, Німеччина, Нікомед ГмбХ, Констанц, Німеччина.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Такіда Україна»: 03680, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: 0 (44) 390 0909, факс: 0 (44) 390 2929; www.takeda.ua



ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Заболевания толстой и прямой кишки:

роль гастроэнтеролога и эндоскописта

С.В. Музыка 6

Метаболический синдром, неалкогольная жировая

болезнь печени и сердечно-сосудистые риски –
междисциплинарная проблема XXI века

О.Я. Бабак, Н.В. Харченко, Л.А. Мищенко, Н.Б. Губергриц 12-13

Оптимизация лечения хронического панкреатита

в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной
болезнью у больных с ожирением
и инсулинорезистентностью

Н.Б. Губергриц, О.А. Бондаренко 15-19

Достижения генетики и геномики в гастроэнтерологии

Г.Д. Фадеев, А.С. Попович 20-21

Трансплантация фекальной микробиоты –

революционный прорыв в лечении инфекции
Clostridium difficile и других заболеваний

С.М. Ткач, А.К. Сизенко, К.С. Пучков 46-47

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Обзор экспертных рекомендаций некоторых

европейских стран по ведению больных
хроническим панкреатитом

..... 32-33

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГІЯ

Спазмолитическая терапия в гастроэнтерологии:

возможности мебеверина

Н.В. Харченко 3

Проблемы и успехи украинской гастроэнтерологии:

итоги года и планы на будущее

Н.В. Харченко 5

Эффективность мебеверина в профилактике

холецистолитиаза

А.А. Ильченко 22-25

Проблеми діагностики та лікування пацієнтів

з хронічним гастритом

І.А. Коруля, І.С. Марухно, О.М. Герасименко 28-29

Эпонимические термины в гастроэнтерологии.

Болезнь и синдром Кароли

..... 29

Функциональное заболевание желчного пузыря

О.В. Швец 36-37

Слепое дуоденальное зондирование: место

в современной клинической практике

М.Б. Щербинина 44-45

МАКМИРОР

нифуратель, таб. 200 мг

Защита от инфекции без развития
дисбиоза и нагрузки на печень¹

- лямблиоз, амебиаз²
- эрадикация *Helicobacter pylori**²
- инфекции мочевыводящих путей**²



P.c.: UA/5045/01/01

Рекомендован приказом Министерства
Здравоохранения Украины
у детей с 6 лет^{2,3}

¹Конаныхина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006 г. Том 1, №4

²Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг

P/c № UA/5045/01/01, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 128 от 23.02.12

³Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 59 от 23.01.2013

*в составе комплексной терапии

**цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит



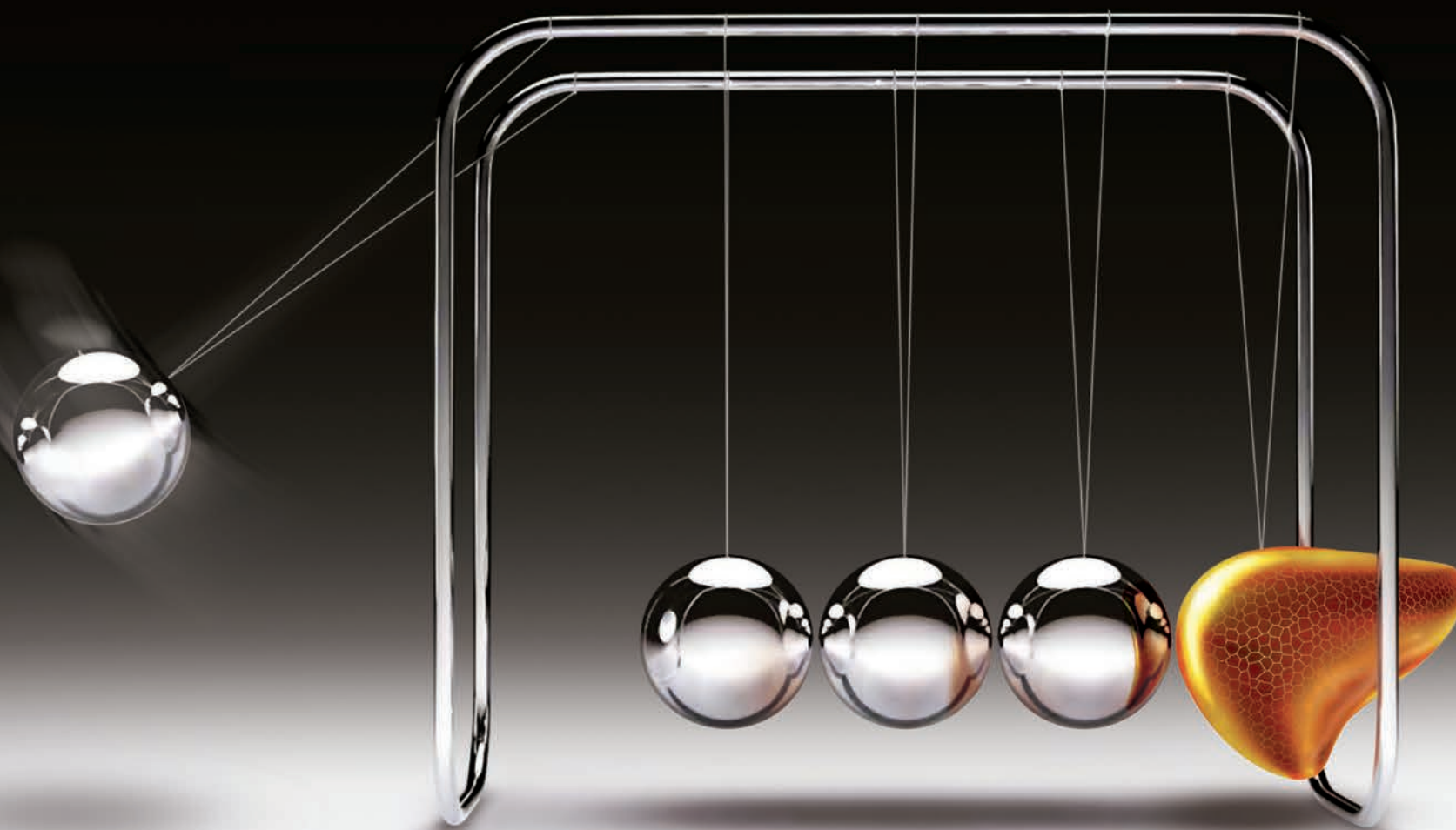
Производитель лекарственного средства:
Доппель Фармацеутици С.р.л. Виа Волтурно,
48 – Квинто Де Стампи – 20089 Роццано (МИ) – Италия.

Информация о лекарственном средстве.
Информация для врачей (и фармацевтов) для
использования в профессиональной деятельности.

Dileo
FARMA

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д,
оф. 404, тел.: (044) 538-0126,
факс: (044) 538-0127

ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ*



Ессенціалє® форте Н

ПО **2** капсули **3** рази
під час їжі** на добу¹



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

* В більшості випадків легкі захворювання печінки протікають безсимптомно.¹

** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води.

*** Доведено в експериментальних дослідженнях.²

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

² Gudemann KJ, Kuehnker A, Kuntz F, Drozdlik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

³ Драпкина О.М., Смирнов В.И., Ивашкин В.Л. Патогенез, лечение и профилактика НАЖБП в России // РМЖ: Болезни органов пищеварения. — 2011. — № 28.

Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів. Інформація подана скорочено.

З метою отримання інформації про препарат можна ознайомитися в Інструкції для медичного застосування препарату.

Перед застосуванням препарату уважно прочитайте Інструкцію для медичного застосування препарату.

Ессенціалє® форте Н. Зберігати в повільному темпі при кімнатній температурі.

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

ЗМІСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Современная классификация и номенклатура

глютензависимых заболеваний

Е.Ю. Губская 48-49

Диагностика и подходы к терапии заболеваний

тонкой кишки

И.Э. Кушнир 50-51

ГЕПАТОЛОГІЯ

S-аденозилметионин при заболеваниях печени:

механизмы действия и клиническая эффективность

Н.В. Харченко 26-27

α-Липоевая кислота как универсальный

антиоксидант-гепатопротектор: патофизиологические

предпосылки и результаты исследований 31

Современная терапия хронического вирусного

гепатита С: инновации и схемы, проверенные практикой

С.В. Федорченко 34-35

Урсодезоксихолевая кислота при холестатических

заболеваниях печени: механизмы действия

и клинический опыт 40-41

В помощь клиницисту. Алгоритм ведения пациентов

с подозрением на лекарственные поражения печени 53

Интерферон-опосередкована регресія фіброзу

в ході противірусної терапії хронічного гепатиту С

при різних варіантах поліморфізму гена IL28B

Д.Є. Телєгін, В.М. Козько, О.Є. Бондарь та ін. 55-56

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Панкреатология в Украине: итоги года

и ближайшие перспективы развития

Н. Б. Губергриц 30

Реабілітація хворих на хронічний панкреатит

за допомогою динамічної електронейростимуляції

Л.С. Бабінець, Ю.Я. Коцаба 52

ДІЄТОТЕРАПІЯ І РАЦІОНАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ

Особенности харчування хворих на неалкогольний

стеатогепатит у поєднанні із гіпертрофічною

кардіоміопатією

Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко 38-39

Современные подходы к диетотерапии больных

с синдромом раздраженного кишечника

Н.Б. Губергриц, Ю.В. Линецкий, К.Ю. Линецкая и др. 42-44



УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РОЗВИТКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ

Р.Л. № UA77250101 від 01.02.2013 р. до 01.02.2016 р.



Меверин®

- Антиспастичний ефект
- Вибірковість дії на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту
- Нормалізація моторики

СКЛАД.

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

ФОРМА ВИПУСКУ. Капсули.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 10 років:

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

Протипоказання.

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

Побічні реакції.

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

Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139)

Інформація подана у скороченому вигляді, повна інформація надається у Інструкції до медичного застосування препарату Меберин®

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

ARTERIUM

Метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски — междисциплинарная проблема XXI века

20 декабря 2013 г. в рамках цикла дистанционного последипломного образования врачей, организованного кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, состоялась межрегиональная телеконференция, посвященная проблеме метаболического синдрома (МС) в практике гастроэнтерологов и врачей других специальностей. В течение двух часов телемостом были связаны студии Киева, Харькова, Донецка, Днепропетровска, Львова, Полтавы, Одессы, Запорожья, что позволило собрать большую аудиторию слушателей. В работе конференции приняли участие гастроэнтерологи, диетологи, терапевты, кардиологи и другие специалисты, в практике которых метаболический синдром и ассоциированные с ним заболевания печени и сердечно-сосудистой системы являются повседневной реальностью. В качестве лекторов выступили ведущие отечественные ученые-клиницисты.

Руководитель отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак (г. Харьков) напомнил об актуальности проблемы МС и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в практике врачей разных специальностей.



— Исходя из принятых критериев диагностики, МС следует считать междисциплинарной проблемой, поскольку врачи разных специальностей, в первую очередь терапевты, кардиологи, эндокринологи и гастроэнтерологи, ежедневно пытаются бороться с различными взаимообусловленными компонентами МС — артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, абдоминальным ожирением, стеатозом печени и др. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и одновременно являются мишенями. НАЖБП представляет собой спектр последовательно развивающихся морфологических изменений — стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени на фоне прогрессирующих нарушений функции органа. Диагноз правомочен при отсутствии данных о злоупотреблении алкоголем, в противном случае выявленные изменения следует трактовать как проявления алкогольной болезни печени. Избыточная масса тела и инсулинорезистентность ассоциируются с развитием НАЖБП, последняя, в свою очередь, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, которые составляют основную причину смерти пациентов с МС. Избыточное накопление триглицеридов в гепатоцитах приводит к глубоким нарушениям синтеза липопротеинов, транспорта и утилизации липидов. Существуют данные о том, что НАЖБП ускоряет прогрессирование дислипидемии и атеросклероза, изменяет кинетику тромбообразования, повышая риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Сама же НАЖБП редко становится причиной смерти, поскольку от стадии стеатоза до выраженного фиброза и цирроза печени или развития гепатоцеллюлярной карциномы может пройти до 20 лет. Гораздо раньше человек погибнет от инфаркта, инсульта или их осложнений. Тем не менее НАЖБП является важной мишенью терапии у пациентов с МС и другими факторами сердечно-сосудистого риска.

На первом этапе диагностики НАЖБП важную роль играют лабораторные показатели: повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) до 4–5 верхних границ нормы, гипербилирубинемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, гипергликемия, снижение протромбинового индекса. Стеатоз печени можно выявить при проведении ультразвукового исследования и с помощью других визуализирующих методов. Инвазивная диагностика (биопсия печени) для использования в рутинной практике не рекомендуется. Достоверный способ оценки прогноза заболевания — регулярное определение неинвазивных маркеров фиброза печени.

Первоочередной задачей лечения пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП является коррекция образа жизни. Каждый пациент должен быть в доступной форме проинформирован о важности фактора питания и получить диетические рекомендации по ограничению потребления насыщенных жиров и

холестерина с одновременным обогащением рациона пищевыми волокнами. Вторым важным моментом является адекватная физическая активность. К сожалению, сами пациенты в большинстве случаев уповают на медикаментозное лечение и не всегда адекватно воспринимают рекомендации врачей по изменению образа жизни, хотя имеются результаты исследований, в которых физические нагрузки сами по себе без медикаментозной терапии вызвали регресс стеатоза печени.

Медикаментозное лечение должно быть направлено на контроль метаболических и сосудистых факторов риска, а также нормализацию функции печени. Цели медикаментозной терапии НАЖБП у пациентов с повышенными сердечно-сосудистыми рисками:

- уменьшение степени выраженности всех основных составляющих МС, в первую очередь АГ, дислипидемии и гипергликемии;
- защита и улучшение функции гепатоцитов (положительная динамика печеночных ферментов);
- улучшение кардиоваскулярного прогноза.

С целью защиты и улучшения функции гепатоцитов широко применяются разные по происхождению и механизмам действия препараты, условно объединенные в группу гепатопротекторов. Важное условие — отсутствие антагонистических взаимодействий гепатопротекторов с препаратами базисной терапии МС, такими как антигипертензивные препараты, статины и др. Согласно фармакологическим и клиническим данным эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются препаратами выбора для гепатопротекторной терапии при НАЖБП. В Украине оригинальный препарат ЭФЛ Эссенциале форте Н представлен компанией «Санофи». ЭФЛ значительно снижают выраженность жировой инфильтрации печени различного генеза, практически не вызывают побочных эффектов и имеют на сегодня большую доказательную базу применения при заболеваниях печени.

Фармакологические эффекты ЭФЛ:

- гиполипидемический (способны снижать уровни холестерина и триглицеридов);
- антиагрегантный (значительно подавляют спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов);
- цитопротекторный (связан с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием);
- гипогликемический (участвуют в регуляции функциональной активности инсулиновых рецепторов).

В сложном многофакторном патогенезе НАЖБП Эссенциале форте Н находит множественные точки приложения: влияет на процессы воспаления, апоптоза, фиброгенеза, замедляя прогрессирование заболевания.

Эссенциале форте Н выпускается в капсулах по 300 мг ЭФЛ (диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты). Важно соблюдать рекомендации по применению препарата. При НАЖБП целесообразно принимать препарат по 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 раза в день) в течение как минимум 3 мес. Короткие курсы не дают клинически значимого эффекта.

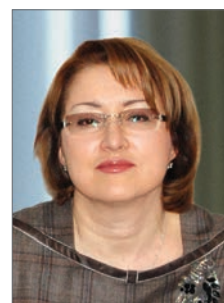
В клинике заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта Института терапии им. Л.Т. Малой мы широко используем препарат Эссенциале форте Н в лечении пациентов с НАЖБП, МС и другими факторами сердечно-сосудистого риска.

Пациентам с НАЖБП и высоким кардиоваскулярным риском, которым показана терапия статинами, также целесообразно включать в состав комплексной терапии препарат Эссенциале форте Н. Помимо

собственного гиполипидемического действия ЭФЛ нивелируют негативное влияние статинов на печень. Критерием является нормализация активности АЛТ и АСТ на фоне комбинированной терапии статинами и ЭФЛ.

Таким образом, Эссенциале форте Н можно использовать в качестве базисного гепатопротектора в лечении НАЖБП как проявления МС.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко рассмотрела питание как важный фактор коррекции метаболических нарушений, осветила вопросы диетотерапии НАЖБП.



— Роль НАЖБП как причинного фактора и одновременно маркера системных метаболических нарушений в организме очевидна, как и актуальность проблемы выбора эффективной и безопасной терапии данной категории пациентов. Жировую дистрофию печени можно выявить у 2/3 пациентов с гипертриглицеридемией и у 1/3 пациентов с гиперхолестеринемией при использовании неинвазивных методов диагностики. НАЖБП повышает риск развития гепатотоксических эффектов статинов, которые во многих случаях нельзя не назначить для снижения сердечно-сосудистого риска. Частота выявления неалкогольного стеатогепатита у больных СД 2 типа составляет 62–69%. Риск смерти от цирроза повышается в разы у пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты или инсулин, по сравнению с пациентами, в лечении которых применяются только диетотерапия и физические упражнения. Таким образом, медикаментозная терапия компонентов МС является скорее «терапией отчаяния» и ассоциируется с дополнительными рисками, особенно в случаях полипрагмазии. Самым перспективным направлением современной медицины является профилактика, а самым безопасным и физиологичным способом коррекции системных метаболических нарушений следует считать изменение образа жизни и диетотерапию.

По результатам наших исследований можно выделить следующие особенности питания современных украинцев:

- высокая калорийность рациона (3000–3200 ккал/сут) за счет повышенного употребления углеводов и жиров;
- аминокислотный дисбаланс (недостаточное потребление животных белков);
- дефицит незаменимых нутриентов: витаминов, магния, йода, селена и др.;
- дефицит пищевых волокон.

Главные причины перечисленных дисбалансов — низкая культура питания, нехватка времени на приготовление пищи, популярность у населения быстрого питания, полуфабрикатов, ухудшение качества питьевой воды и истощение запасов минералов в почве, вследствие чего в растительных продуктах питания сегодня содержится меньше эссенциальных нутриентов.

Для поддержания белковосинтетической функции печени необходимо обеспечить организм достаточным количеством аминокислот, в том числе незаменимых, из белков животного происхождения, которых должно быть 60% от суточной квоты белка. Норма потребления белка — 1,5 г на 1 кг идеальной массы тела в сутки.

Животных жиров в рационе должно быть меньше, чем растительных. Однако при резком ограничении потребления холестерина животных жиров нарушается функция клеточных мембран, что приводит ко многим неблагоприятным последствиям, в частности облегчает проникновение в клетки вирусов и токсинов. Оптимальным считается состав жиров с соотношением омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот 6:1, как в оливковом масле. В подсолнечном масле, которое преобладает в украинской культуре питания, содержатся в основном омега-6 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительными и антиатерогенными свойствами. Их источником могут быть жирные сорта рыбы (скумбрия, лосось) и семена льна.

Богатым источником лецитина, необходимого для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, служат сырые яичные желтки, однако в них также содержится много холестерина. Поэтому для восполнения дефицита фосфолипидов при длительном лечении хронических заболеваний печени все же целесообразно применять препараты эссенциальных фосфолипидов.

Утилизации избытка триглицеридов и свободных жирных кислот способствуют витамины группы В, фолиевая кислота, антиоксиданты (витамины С, Е), биофлавоноиды и каротиноиды овощей и фруктов, которые также предотвращают нарушения структуры и функции клеточных мембран. Большое количество витаминов содержится в отваре овса, зеленых овощах, грецких орехах. Антиоксидантными и антимутогенными свойствами обладает зеленый чай, однако он противопоказан пациентам с нарушениями пуринового обмена.

В последнее время ученые всего мира обращают внимание на роль микрофлоры кишечника в поддержании здоровья человека. А состояние кишечного микробиоценоза напрямую зависит от характера питания. Доказано, что при повышении суточного калоража с 2000 до 3000 ккал изменяется состав микрофлоры. Колонизация условно-патогенными и патогенными микроорганизмами повышает проницаемость кишечной стенки, нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и метаболизм холестерина, поддерживает системный воспалительный ответ, который играет роль в патогенезе как НАЖБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Для поддержки собственной микрофлоры кишечника целесообразно обогащать рацион пищевыми волокнами.

Рациональное питание и диетотерапия подразумевают не только оптимальный состав рациона, но и соблюдение режима питания. Пациентам с заболеваниями печени следует рекомендовать желчегонный завтрак (содержащий жиры). Для переваривания и усвоения углеводов, даже сложных, не требуются желчные кислоты. Поэтому углеводистый завтрак без жиров и белков или пропуск утреннего приема пищи обуславливают застой желчи и развитие заболеваний билиарной системы. Пациентам с заболеваниями печени на фоне МС или СД 2 типа следует исключить углеводные и жировые «удары»: квоты углеводов (преимущественно сложных) и жиров должны равномерно распределяться на четыре приема пищи. Также следует исключить небольшие приемы пищи между основными (перекусы), поскольку они постоянно поддерживают состояние постпрандиальной гипергликемии. Необходимо строгое ограничение продуктов с высоким гликемическим индексом, в том числе содержащих скрытые источники простых углеводов, в частности солод и крахмал (солодовый хлеб, пиво, колбасы, выпечка промышленного изготовления). Следует отдавать предпочтение сложным углеводам в составе продуктов из цельного зерна.

Эти простые рекомендации в сочетании с дозированной физической нагрузкой при условии комплаенса могут оказать существенную помощь в коррекции как биохимических, так и клинических проявлений МС.

Старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко представила взгляд кардиолога на проблему МС и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

— В 2012 г. в Украине насчитывалось 12,3 млн жителей с АГ. По данным разных исследователей среди пациентов с АГ от 40 до 60% имеют МС. Не вызывает сомнения, что МС, атеросклероз и АГ патогенетически связаны. АГ и дислипидемия входят в клинические критерии МС, а нарушения углеводно-жирового обмена имеют прямое отношение к механизмам повышения артериального давления (АД), прогрессированию атеросклероза и развитию тромбоэмболических осложнений. Все те изменения, которые происходят при МС, в конечном итоге приводят к активации системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Кроме того, при нарушении функции печени, которое имеет место при МС, нарушается коагуляционный гомеостаз и создаются условия для повышенной агрегации тромбоцитов. Таким образом, выполняются все условия для атерогенеза и тромбоза. Резистентность тканей к действию инсулина, которая



развивается у большинства лиц с ожирением, сопровождается хронической гиперинсулинемией. При гиперинсулинемии изменяется ионный гомеостаз клеток, повышается реабсорбция натрия в почках, что способствует задержке натрия и воды в организме и развитию АГ. Кроме того, при длительном воздействии инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, в результате чего утолщается мышечный слой сосудов, происходит ремоделирование сосудов, повышается их сопротивление току крови. Хроническая гиперинсулинемия стимулирует две мощнейшие прессорные системы организма — ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую.

Риск развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта у пациентов с МС в 2-2,5 раза выше, чем при неосложненной АГ без дополнительных факторов риска. Главная задача лечения пациентов с МС — снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, то есть влияние на долгосрочный прогноз. На первом месте во всех национальных и международных клинических руководствах по ведению пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском стоит модификация образа жизни. Но эти рекомендации врачей часто остаются без внимания пациентов, и приходится назначать медикаментозную терапию, которая включает препараты для контроля АД и статины.

Препаратами выбора для антигипертензивной терапии у пациентов с МС являются ингибиторы АПФ, сартаны (блокаторы рецепторов ангиотензина II) и антагонисты кальция. Сартаны и ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, увеличивают плотность инсулиновых рецепторов. Антагонисты кальция длительного действия метаболически нейтральны. Бета-адреноблокаторы и диуретики, наоборот, могут способствовать прогрессированию метаболических нарушений. Этот выбор обоснован не только механизмами действия перечисленных препаратов, но и данными доказательной медицины. Однако следует помнить, что в случаях АГ с выраженной симпатoadреналовой активацией целесообразно использовать бета-адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом, такие как карведилол и небиволол. Малые дозы диуретиков также считаются относительно метаболически нейтральными.

Всем пациентам с АГ и высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых событий показана терапия статинами в стандартных дозах для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности <2,5 ммоль/л при первичной профилактике и <1,8 ммоль/л при вторичной (общий холестерин <4,5 и <3,5 ммоль/л соответственно).

При назначении фармакотерапии пациентам с МС не стоит забывать, что печень также является органом-мишенью. Висцеральная жировая ткань не только является источником избыточной продукции свободных жирных кислот, но и обладает эндокринной и паракринной активностью: продуцирует медиаторы воспаления, адипонектин, лептин и другие факторы, влияющие на липидный обмен. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень изменяет чувствительность рецепторов к инсулину. Развивается инсулинорезистентность, которая сдвигает баланс синтеза и утилизации триглицеридов в сторону их накопления. Одновременно возникает дефицит фосфолипидов — важнейшего структурного компонента клеточных мембран. При дефиците фосфолипидов их место занимают аполипипротейны и холестерин, которые нарушают пластичность мембран, функцию мембранных рецепторов и транспортных систем. Таким образом, в основе поражения печени при МС и НАЖБП лежит увеличение содержания в гепатоцитах триглицеридов и холестерина и уменьшение содержания фосфолипидов, что приводит к изменению состава мембран и нарушению функций ассоциированных с мембранами рецепторов, ферментов и переносчиков. Повлиять на этот механизм позволяют ЭФЛ. ЭФЛ восстанавливают состав и структуру клеточных мембран, а следовательно, и функционирование мембранных рецепторов, в том числе рецепторов к инсулину. За счет этого нормализуется синтез липопротеинов высокой плотности и улучшается метаболизм липидов в гепатоцитах, повышается их экскреторный детоксикационный потенциал, уменьшается интенсивность формирования соединительной ткани в печени.

Применение ЭФЛ при МС с АГ патогенетически обосновано. Уменьшение инсулинорезистентности за счет мембраностабилизирующего эффекта и повышения экспрессии инсулиновых рецепторов уменьшает про-

явления всех негативных эффектов хронической гиперинсулинемии, в том числе связанные с ней механизмы повышения АД.

ЭФЛ также могут использоваться для коррекции нарушений функции печени на фоне терапии статинами. Психологически для пациента важно, что врач регулярно контролирует состояние печени (по уровню печеночных трансаминаз) и может своевременно отреагировать на возникшие нарушения, назначив препарат ЭФЛ.

Заведующая кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталия Борисовна Губергриц посвятила свой доклад малоизученной проблеме изменений поджелудочной железы при метаболическом синдроме.



— Поджелудочная железа (ПЖ) является достаточно сложным органом в плане инструментальной и лабораторной диагностики, вероятно, поэтому при изучении патогенеза и органов-мишеней метаболического синдрома поджелудочной железе уделяется намного меньше внимания, чем печени.

Термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» еще не получил широкого распространения, но достаточно точно отражает суть явления и его патогенетическую взаимосвязь с МС и НАЖБП. По данным зарубежных исследователей, при ожирении и МС частота выявления стеатоза ПЖ достигает 90%, а стеатопанкреатита — 40%. По нашим данным, у пациентов с МС сочетание стеатоза печени и ПЖ имеет место в 70% случаев, стеатоз ПЖ — у 45%, стеатоз печени — у 5%.

Морфологические изменения при жировой дистрофии ПЖ напоминают картину НАЖБП, но с некоторыми особенностями. Выделяют жировую инфильтрацию (дистрофию) ПЖ — накопление жира в ацинарных клетках, и липоидоз ПЖ — накопление жира вокруг ацинусов при сохранной структуре секреторного аппарата. Термин «стеатопанкреатит» подразумевает наличие воспаления, фиброза, атрофии паренхимы и гибели ацинарных клеток ПЖ. Одним из факторов гибели функциональной паренхимы, характерным только для ПЖ, является избыточное накопление железа.

Как и печень, ПЖ участвует в патогенезе МС и СД 2 типа. При ожирении и МС жировая инфильтрация ацинарных клеток способствует развитию сахарного диабета 2 типа, экзокринной недостаточности, острого панкреатита, рака ПЖ. Внутриклеточная жировая инфильтрация обратима и может уменьшаться, например, при нормализации массы тела. Присоединение вирусной инфекции, обструкции панкреатических протоков, избыточное накопление железа приводят к гибели ацинарных клеток, их замещению адипоцитами и развитию стеатопанкреатита, что также становится причиной функциональной недостаточности органа, но этот процесс уже необратим.

Диагностика неалкогольной жировой болезни ПЖ не разработана. Информативным методом является компьютерная томография. КТ определяет снижение плотности ПЖ которое можно измерить по шкале Хаунсфилда, а также признаки панкреатита. В нашей клинике начали применять эластографию ПЖ, которая позволяет количественно оценивать степень жировой инфильтрации органа в динамике.

Лечение жировой дистрофии ПЖ также не разработано. По мнению некоторых ученых (С.М. Ткач и др.), целесообразно придерживаться тех же принципов лечения, что и при НАЖБП, однако это мнение не подтверждено доказательными данными. Есть и аргументы против. Например, выраженность стеатоза ПЖ увеличивается при приеме розиглитазона, что не согласуется с результатами лечения СД 2 типа и НАЖБП. Перспективны исследования эффективности препаратов ЭФЛ. ЭФЛ повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, содержание которых в ПЖ высокое. По-видимому, ЭФЛ эффективны при стеатозе ПЖ разной этиологии. Ранее мы продемонстрировали эффективность препарата Эссенциале при алкогольном хроническом панкреатите, который также сопровождается накоплением жира в ПЖ. По данным УЗИ и КТ, на фоне его приема жировая инфильтрация уменьшалась. В настоящее время на базе нашей кафедры проводится диссертационное исследование по оценке эффективности Эссенциале при неалкогольной жировой болезни ПЖ.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Препараты компании КРКА пользуются доверием
врачей более чем в 70 странах мира⁽¹⁾

 **НОЛЬПАЗА®**



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

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02ВC02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. **Редко и очень редко:** тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

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

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

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

2. Инструкция по применению препарата.

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

За подробной информацией обращайтесь:

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



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

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью

Ожирение и метаболический синдром (МС) – пандемия XXI века. Ожирение сейчас рассматривают как глобальную эпидемию неинфекционного характера, причем все чаще оно развивается у детей и подростков. В настоящее время на нашей планете более 15% населения имеет избыточную массу тела. Ожирение опасно тем, что значительно ухудшает здоровье населения. Причем оно может быть причиной сердечно-сосудистых, неврологических, кожных, психических заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата, то есть ожирение – это междисциплинарная проблема. В то же время ожирение может быть не только алиментарно-конституциональным или связанным с малоподвижным образом жизни, но и обусловленным эндокринными нарушениями, приемом некоторых лекарственных препаратов. Ожирение может провоцировать развитие разных заболеваний органов пищеварения: неалкогольного стеатогепатита, желчнокаменной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональных нарушений пищеварительного тракта и др.

Связь ожирения и МС с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ), в том числе с хроническим панкреатитом (ХП), изучена недостаточно. Этой проблеме посвящены лишь единичные работы, результаты которых противоречивы. Лечение ХП на фоне ожирения до настоящего времени практически не разработано.

У больных с МС чаще, чем у лиц без него, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения. Однако связи МС и патологии желудочно-кишечного тракта посвящены единичные исследования, а большинство работ отражает взаимоотношения отдельных компонентов МС и некоторых гастроэнтерологических нозологий. Обилие литературы по смежным вопросам свидетельствует о большом интересе к проблеме и необходимости систематизации накопленных знаний, которые в настоящее время носят эмпирический характер.

По результатам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы (более 500 больных с МС за период 1999-2006 гг.), составлено нозологическое дерево заболеваний органов пищеварения у лиц с МС. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены «метаболической триадой»:

- заболевания пищевода – 72% случаев (ГЭРБ, в основном эндоскопически негативная, с частыми внепищеводными проявлениями; недостаточность кардии; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы);

- заболевания печени и билиарного тракта – 64% случаев (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь);

- заболевания толстой кишки – 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

Причина именно такого распределения не совсем понятна. Учитывая тот факт, что основную функциональную нагрузку у больных с МС выполняют печень как основной орган метаболизма и ПЖ, можно было бы предполагать более высокий процент заболеваний этих органов.

Выше уже шла речь о высокой частоте ГЭРБ при МС. Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная корреляционная связь между ожирением и ГЭРБ: высокий индекс массы тела ассоциируется с повышением риска ГЭРБ. Причины повышенного риска развития ГЭРБ среди больных с ожирением до конца не ясны. Предполагается, что у пациентов с ожирением существует предрасположенность к возникновению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального перехода; это повреждение возникает на фоне повышенного интрагастрального давления и увеличенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка. Также хорошо известно, что одним из

основных патогенетических механизмов ГЭРБ является спонтанная релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Согласно последним исследованиям, при ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций этого сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска ГЭРБ и пищевода Барретта.

Особенностями ГЭРБ у больных с ожирением в рамках МС являются атипичное течение заболевания с преобладанием диспепсических расстройств (отрыжка съеденной пищей или воздухом, горечь во рту, тошнота, срыгивание, периодически икота, отсутствие изжоги), наличие внепищеводных проявлений (ночной кашель, осиплость голоса, бронхоспазм). Характерно отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими, морфологическими изменениями, а также наличие высокого процента осложнений ГЭРБ, например пищевода Барретта. Без коррекции массы тела сложно достичь стойкой ремиссии заболевания. По данным литературы, более чем у половины лиц с МС при эндоскопическом исследовании выявляются единичные или множественные эрозии слизистой пищевода. Эндоскопически негативная ГЭРБ обнаруживается у 12% больных. У каждого третьего пациента при гистологическом исследовании выявляют лейкоплакию пищевода или гиперкератоз.

Сочетание ХП и ГЭРБ представляется нам абсолютно закономерным, основанным на патогенезе обоих заболеваний. В своих прошлых работах мы разработали схему патогенеза такого сочетания.

У больных ХП развивается внешнесекреторная недостаточность ПЖ, выраженная в различной степени. При любой степени этой недостаточности вследствие дефицита панкреатических ферментов химус задерживается в дуоденальном просвете для того, чтобы гидролиз нутриентов достиг нужной степени. То есть, дефицит ферментов ПЖ при легкой панкреатической недостаточности компенсируется удлинением времени пребывания химуса в двенадцатиперстной кишке (ДПК). За более длительный период времени химус все же получает нужное количество ферментов ПЖ, и гидролиз нутриентов совершается в полной мере, но за счет дуоденостаза. Дуоденостаз, в свою очередь, неизбежно приводит к



Н.Б. Губергриц



О.А. Бондаренко

дуоденальной гипертензии. Если же у пациента имеет место умеренная или тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ, то дуоденостаз и дуоденальная гипертензия становятся более выраженными и не могут быть компенсированы собственными возможностями панкреатической секреции, а только назначением ферментных препаратов. Понятно, что при длительном дуоденостазе страдает слизистая ДПК, уменьшается продукция секретина и холецистокинина этой слизистой, что приводит к еще более выраженному снижению панкреатической секреции. Дуоденальная гипертензия вначале является компенсированной, то есть скрытой и изолированной, когда повышенное давление в просвете ДПК компенсируется растяжением ее стенок и не распространяется через привратник в желудок. Однако при переходе дуоденальной гипертензии во вторую – субкомпенсированную – стадию повышенное давление в ДПК «ищет выхода» и «сбрасывается в желудок». Результатом этого «сброса» является рефлюкс-гастрит. Следующим этапом сброса повышенного давления в просвете желудка и ДПК является развитие гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Таким образом, при панкреатической недостаточности формируется своеобразная вторичная или симптоматическая ГЭРБ (рис. 1). Возможен «сброс» повышенного давления из ДПК не только в желудок и пищевод, но и через фатеров сосок в холедох и вирсунгов проток. Дуоденобилиарный и дуоденопанкреатический рефлюксы чрезвычайно опасны из-за формирования лизолецитина при контакте дуоденального содержимого с лецитином желчи и из-за активации энтерокиназой панкреатических ферментов внутри ПЖ.

Возможен и обратный ход событий, когда у пациента имеет место первичная ГЭРБ. Как известно, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, то есть, как правило, сопровождается повышенной желудочной секрецией. При этом

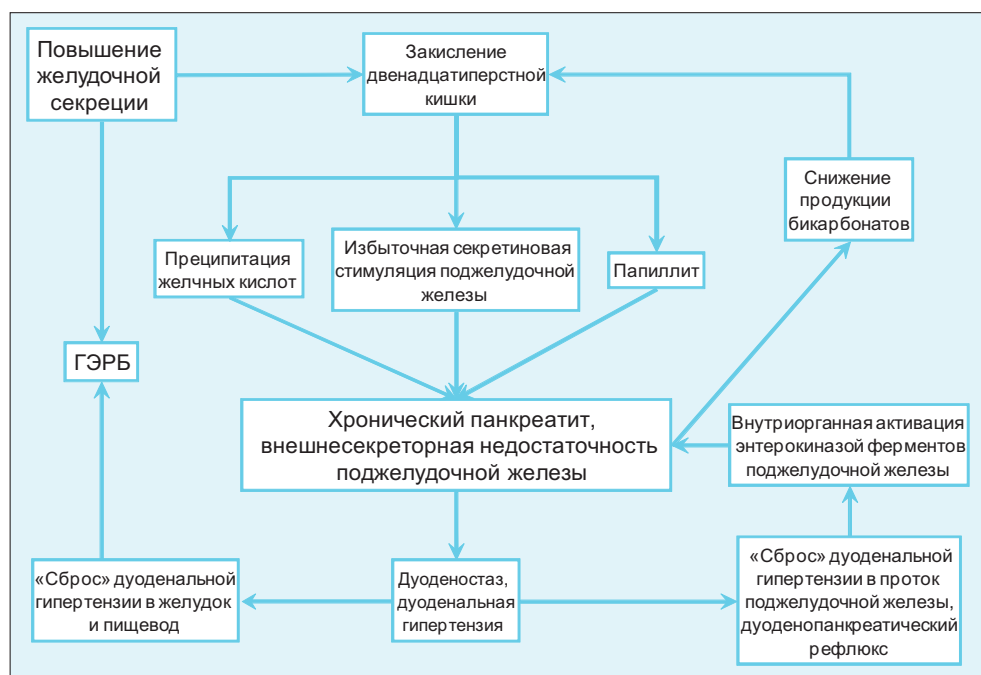


Рис. 1. Схема патогенеза сочетания ХП и ГЭРБ (по Н.Б. Губергриц с соавт., 2008)

Продолжение на стр. 16.

Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью

Продолжение. Начало на стр. 15.

происходит закисление просвета не только пищевода, но и ДПК. Результатом является избыточная секретинная стимуляция ПЖ, то есть ее постоянное «подстегивание», которое рано или поздно приводит к так называемому «реактивному», а затем и к полноценному ХП. Закисление дуоденального просвета и само по себе способствует преципитации желчных кислот, а значит, мешает реализации действия панкреатической липазы (липаза только совместно с желчными кислотами может полноценно гидролизировать жиры). Это механизм формирования вторичной (гастрогенной) панкреатической недостаточности из-за повышенной желудочной секреции. Закисление просвета ДПК, особенно если это сочетается с инфекцией *Helicobacter pylori*, вызывает дуоденит, в состав которого входит и отек фатерова соска, то есть папиллит. Папиллит — угроза для ПЖ, так как при наличии отека фатерова соска легко нарушается отток панкреатического секрета. Это еще один патогенетический путь для формирования ХП и следующей за ним панкреатической недостаточности. А дальше — тот же дуоденостаз и тот же механизм развития вторичной ГЭРБ (рис. 1).

Следует учесть и еще одно звено замкнутого патогенетического кольца связи между ХП и кислотозависимыми заболеваниями. При выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП снижается продукция панкреатических бикарбонатов, что, в свою очередь, приводит к усугублению закисления дуоденального просвета и усилению следующих за этим механизмов, провоцирующих увеличение выраженности ХП (рис. 1).

Безусловно, лечение сочетания ХП и ГЭРБ требует назначения двух принципиальных препаратов: антисекреторного и ферментного. Исходя из схемы, представленной на рисунке 1, антисекреторный препарат будет «бить» одновременно по нескольким звеньям патогенеза сочетанной патологии. Ферментный препарат должен быть обязательно как высокоактивным, так и иметь надежную кислотоустойчивую оболочку, либо содержать кислотоустойчивые ферменты, чтобы они не «сгорели» в условиях повышенной желудочной секреции.

Относительно недавно на фармацевтическом рынке Украины стал доступным препарат Нольпаза (пантопразол). Биоеквивалентность оригинального пантопразола и Нольпазы доказана.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола — возрастает. Преимуществом пантопразола является стабильная высокая биодоступность, т.е. она не изменяется в зависимости от того, принял ли пациент препарат первый, второй или более раз. Важно также, что прием пищи и антацидов на биодоступность пантопразола не влияет.

Пантопразол (Нольпаза) выпускается в форме таблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающей его разрушение соляной кислотой в желудке. После перорального приема пантопразол быстро всасывается, затем он подвергается незначительному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность пантопразола при пероральном приеме составляет 77%.

Пантопразол (в отличие от омепразола и эзомепразола) не аккумулируется в организме после приема повторных доз.

ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в канальцах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид. ИПП необратимо блокируют его активность, связываясь с молекулами цистина. Пантопразол связывается с цистином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантопразола омепразол связывается с цистином в положении 892 и 813, лансопразол — 321, 813 и 892. Пантопразол (Нольпаза) — единственный ИПП, который связывается с цистином 822, который располагается глубоко в транспортном домене протонной помпы и становится недоступным для глутатиона и дитиотритона, которые способны устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантопразол имеет более продолжительное действие, чем другие ИПП.

С этим же связан более длительный период, необходимый для восстановления секреции кислоты после приема ИПП. Так, для лансопразола время восстановления желудочной секреции составляет около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, а для пантопразола — примерно 46 ч. То есть, пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Длительное ингибирование продукции соляной кислоты позволяет избежать «ночного кислотного прорыва» или резкого подъема кислотности рефлюксата при пропуске пациентом очередного приема препарата.

По данным ряда исследователей, продолжительность ингибирования желудочной секреции при использовании пантопразола достигает 46 ч.

Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ.

В нейтральной среде с умеренной кислотностью (рН 3,5-7,4) *in vitro* пантопразол стабильнее омепразола, лансопразола и, особенно, рабепразола; при рН 5,1 полупериод химической активации пантопразола (4,7 ч) больше, чем у омепразола, лансопразола и рабепразола (1,4, 1,5 и 0,12 ч соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде (рН 1,2) быстро преобразовывались в активные формы (полупериод активации 4,6, 2,8, 2,0 и 1,3 мин соответственно). Более высокая рН-селективность пантопразола (Нольпазы) означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде (рН 3-5), например в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов.

Таким образом, селективность пантопразола (Нольпазы) объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП. Эти качества пантопразола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит в основном в печени при участии цитохрома Р450, основными

изоферментами которого являются CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A. Ключевыми изоферментами в деактивации ИПП являются CYP2C19 и CYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образуемые метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопразол является исключением: его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, но путем конъюгации (в первую очередь, сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопразола после первого применения.

У здоровых добровольцев не было отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий между пантопразолом и целым рядом других лекарственных средств. Не было отмечено также влияния пантопразола на концентрацию циклоспорина или такролимуса в крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Особенности метаболизма пантопразола при минимальном участии цитохрома Р450 важны и в следующем аспекте. У больных с избыточной массой тела и ожирением для обеспечения того же эффекта, что у пациентов с нормальным индексом массы тела, по логике вещей, нужно было бы назначать более высокие дозы ИПП. Однако, вопросы дозирования этой группы препаратов с учетом массы тела не разработаны. Не учитывается и возможность более длительного назначения ИПП при ожирении. В этой ситуации достижения необходимого кислотосупрессивного эффекта можно обеспечить выбором препарата с большей биодоступностью, чем, например, у омепразола. Такой препарат должен также меньше «нагружать» цитохром Р450, так как больные с ожирением часто страдают неалкогольной жировой болезнью печени, а следовательно, метаболизм лекарственных средств в той или иной мере изменен. С этих позиций пантопразол имеет преимущества, связанные с его метаболизмом.

Отсутствие «перекреста» метаболизма пантопразола (Нольпазы) и других препаратов является значительным преимуществом. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или в уменьшении эффекта других препаратов. Во множестве исследований показано, что пантопразол не влияет на метаболизм клопидогреля, глибенкламида, нифедипина, диазепама, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и широкого круга других препаратов (табл. 1). В связи с этим пантопразол считают наиболее безопасным ИПП.

В современных клинических руководствах рекомендуют большинству пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, прием препаратов ацетилсалициловой кислоты, многие из которых также будут принимать клопидогрель и ИПП. Прием пантопразола не ассоциировался с увеличением риска повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих клопидогрель, в связи с тем, что он не ингибирует цитохром CYP2C19, и, напротив, использование других ИПП было ассоциировано с увеличением

Таблица 1. Взаимодействия различных ИПП с другими препаратами

	Пантопразол	Омепразол	Лансопразол	Эзомепразол	Рабепразол
Противоэпилептические средства					
Карбамазепин	Нет	↓ Клиренс	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Фенитоин	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Диазепам	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Сердечные препараты					
Метопролол	Нет	нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Нифедипин	Нет	↑ Абсорбция ↓ Клиренс	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Варфарин	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Дигоксин	Нет	↑ Абсорбция	Неизвестно	Неизвестно	↑ Абсорбция
Аналгетические средства					
Диклофенак	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Напроксен	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пироксикам	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Противодиабетические средства					
Глибенкламид	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пероральные контрацептивы	Нет	Неизвестно	Противоречивые результаты	Неизвестно	Неизвестно
Этанол	Нет	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Противоастматические средства					
Теofilлин	Нет	Нет	Противоречивые результаты	Неизвестно	Нет

риска повторного инфаркта миокарда на 40% в течение 90 дней после выписки. В то же время FDA (Food and Drug Administration) рекомендуют избегать одновременного приема клопидогреля с другими препаратами, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол).

Отсутствуют сообщения о клинически значимых изменениях фармакокинетики пантопризола (Нольпазы) у лиц пожилого возраста или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, у пациентов данных групп нет необходимости в коррекции дозы. Пантопризол в дозе 40–120 мг/сут хорошо переносился при пероральном приеме длительностью до 5 лет пациентами с кислотозависимыми заболеваниями, включая больных с тяжелым циррозом печени. Через два года лечения пантопризолом в дозе 40–80 мг/сут не отмечалось значительного изменения количества энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой желудка.

При пероральном приеме пантопризол в дозе 40–120 мг/сут хорошо переносится пациентами как при кратковременном (менее 8 нед), так и при длительном (более 4 лет) лечении.

Пантопризол в схемах эрадикационной терапии оказывается более эффективным, чем другие ИПП, причем эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* через 4 недели лечения составляет 88–91%, а через 8 недель — 98–100%.

Поддерживающая терапия ГЭРБ пантопризолом в дозе 20 или 40 мг/сут в течение 12–24 мес предотвращает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов.

Пантопризол купирует проявления бронхоспазма, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом, у большинства больных ГЭРБ (более 80%).

Пантопризол эффективен для купирования и профилактики язвенных кровотечений, а также гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Пантопризол (Нольпаза) является высокоэффективным и безопасным ИПП. При этом он обладает оптимальным соотношением «цена/эффективность», что важно для наших больных.

Таким образом, пантопризол (Нольпаза), на наш взгляд, является оптимальным ИПП для лечения ГЭРБ на фоне ожирения и инсулинорезистентности, когда заболевание нередко отличается упорным течением, резистентностью к терапии.

Цель исследования — проанализировать результаты лечения ХП в сочетании с ГЭРБ у больных с ожирением и ИР.

Материалы и методы

Обследованы 362 больных с ХП на фоне ожирения и ИР. Из них у 154 (42,5%) пациентов диагностирована ГЭРБ. Среди больных с ГЭРБ преобладали женщины: их было 93 (60,4%), обследован также 61 (39,6%) мужчина. Возраст больных составлял от 28 до 63 лет. Давность ХП — от 3 до 22 лет.

У всех больных до и после лечения были тщательно проанализированы жалобы, анамнез, проведено объективное, лабораторное и инструментальное обследование.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ). При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов — проявления отсутствуют;
1 балл — проявления минимальные;
2 балла — проявления умеренные;
3 балла — проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле:

$$CCT = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d},$$

где ССТ — средняя степень тяжести проявлений;

a — количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b — количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c — количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d — количество больных с отсутствием симптомов.

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ) в крови, оценивали дебиты уроамилазы — D1 (базальный), D2 (через 30 мин после приема стандартного завтрака), D3 (через 60 мин после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина — K1 (через 30 мин после приема стандартного завтрака) и K2 (через 60 мин после приема того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г сыра, 200 мл чая с 5 г сахара. Эти исследования выполняли до и после лечения.

У обследованных нами больных до и после лечения иммуноферментным методом изучали показатели фекальной панкреатической эластазы-1.

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ и определения типов панкреатической секреции выполняли зондовое прямое исследование этой функции. При этом применяли эуфиллин-кальциевый тест, использовали специальный двухканальный гастродуоденальный зонд. Получали базальную и 4 порции стимулируемой панкреатической секреции. Оценивали объем полученного дуоденального содержимого, дебит-час α -амилазы, Р-изоамилазы, липазы, трипсина, бикарбонатов. За три дня до зондового обследования больным отменяли прием ферментных препаратов и антисекреторных средств. Это исследование проводили только после лечения.

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды). Активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче, дуоденальном содержимом исследовали с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови и дуоденальном содержимом определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия). Уровень ИРТ крови определяли с помощью наборов CIS (Франция) на счетчике гамма-импульсов «Гамма 800» («Медаппаратура», Украина). Дебит-час бикарбонатов и трипсина в дуоденальном содержимом оценивали ручными методами. Показатели бикарбонатов определяли методом обратного титрования, а показатели трипсина — методом Гросса. Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия).

Зондовое исследование внешнесекреторной функции ПЖ проводили однократно — только после лечения, то есть перед выпиской больного из клиники, потому что выполнение этого исследования на высоте обострения панкреатита может спровоцировать усиление боли и выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь.

Сонографию ПЖ, печени, желчного пузыря выполняли до и после стационарного лечения (аппарат ALOKA SSD-630, Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, экзогенность, диаметр вирсунгова протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистологию в участке головки ПЖ с оценкой показателя L, показателя однородности (N), гистогрифического коэффициента Kgst.

Всем пациентам проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию до и после лечения.

До и после основного этапа лечения оценивали качество жизни больных с использованием опросника SF-36 с учетом особенностей этой шкалы при ХП.

В зависимости от применявшегося лечения пациенты были разделены на две лечебные группы. В лечебную группу сравнения вошли 74 (48,1%) больных, в основную лечебную группу — 80 (51,9%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту больных, давности ХП, степени ожирения и его типу.

Пациенты лечебной группы сравнения получали общепринятую терапию ХП: диету в рамках стола № 5п, а при наличии сахарного диабета больные придерживались также ограничений, предусмотренных столом № 9 по М.И. Певзнеру — больным ограничивали суточное потребление калорий в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от показателя основного обмена — и медикаментозной терапии. Обязательным условием обследования и лечения в клинике был полный отказ от алкоголя. При наличии сахарного диабета назначали метформин, дозы которого зависели от показателей гликемии, рекомендовали дозированную физическую нагрузку. При наличии артериальной гипертензии назначали блокатор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл, его доза зависела от уровня артериального давления.

Больным лечебной группы сравнения, кроме того, назначали антисекреторные препараты (омепразол 40 мг в/в 2 раза в день в течение 5–7 дней, затем по 40 мг 2 раза в день per os 7–10 дней, затем по 20 мг 2 раза в день per os 3 недели), спазмолитики, инфузионную терапию, при необходимости анальгетики, антибактериальные средства.

В соответствии со степенью панкреатической недостаточности пациентам лечебной группы сравнения назначали Креон.

Больные основной группы получали такое же лечение, но вместо омеппразола им назначали пантопризол (Нольпазу) по той же схеме, что омеппразол в группе сравнения. В основной лечебный терапевтический комплекс включали также препарат, основным компонентом которого является карнитин. Этот препарат назначали по 2 капсулы 3 раза в день.

Стационарное лечение в обеих группах продолжалось 18–21 день.

Обследованы 30 практически здоровых пациентов в контрольной группе.

Статистическую обработку результатов производили на персональном компьютере с помощью одно- и многофакторного

дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science). Средние выборочные значения количественных показателей приведены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая и m — ее ошибка. Для проверки статистических гипотез применяли параметрические и непараметрические методы.

Результаты

Основной вариант лечения способствовал исчезновению болей у 27 (33,8%) больных, уменьшению выраженности болевого синдрома — у 44 (55,0%). Несмотря на лечение, интенсивность болей осталась прежней у 8 (10,0%) лиц и даже увеличилась у 1 (1,2%) больного. Усиление болей у 1 пациента, вероятно, связано с нарушением диеты в конце лечения. Этот больной почувствовал себя значительно лучше и, не посоветовавшись с врачом, самостоятельно расширил диетический режим. То есть, у него произошла своеобразная неадекватная пищевая провокация. Такая же провокация имела место и у больных группы сравнения. Однако усиление боли в последней группе возникало чаще (см. ниже). С учетом частоты усиления боли после расширения диеты мы вычисляли показатель стойкости эффекта лечения. Так, лечение оказало стойкий эффект в отношении болевого синдрома у 79 (98,8%) больных основной группы. У больных основной группы ССТ болевого синдрома после лечения составила 1,28 (рис. 2).

Среди пациентов лечебной группы сравнения боль исчезла у 14 (18,9%), уменьшилась у 35 (47,3%), осталась прежней у 15 (20,3%), усилилась у 10 (13,5%) больных. Стойкость клинического эффекта в отношении болевого синдрома — 86,5%. ССТ боли после лечения у больных группы сравнения составила 1,65 (рис. 2).

Следовательно, включение в терапию Нольпазы способствовало и более выраженному уменьшению интенсивности боли, и более отчетливой стойкости результатов терапии по сравнению с лечением омеппразолом.

Основной вариант лечения оказался более эффективным по сравнению с базисной терапией и в отношении влияния на диспепсический синдром. ССТ диспепсических явлений в этой группе под влиянием лечения снизилась до 1,22.

В группе сравнения ССТ диспепсии после лечения составила 1,46.

При анализе того, какие именно диспепсические явления лучше уступают основному варианту лечения, оказалось, что он более эффективно воздействует на изжогу. Так, если до лечения частота таких жалоб была сходной у больных обеих лечебных групп, то после лечения частота изжоги в основной группе составила 40,0% (у 32 больных), а в группе сравнения — 59,5% (у 44 больных).

После лечения средние показатели активности α -амилазы крови и мочи, липазы крови достигли нормальных показателей у больных основной лечебной группы и лечебной группы сравнения. Показатели Р-изоамилазы крови после окончания стационарного лечения оставались повышенными у 2 (2,5%) больных основной группы и у 6 (8,1%) — группы сравнения. Активность этого фермента в моче после основного варианта лечения удерживалась на повышенном уровне у 3 (3,8%)

Продолжение на стр. 18.

Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью

Продолжение. Начало на стр. 15.

пациентов основной группы и у 7 (9,5%) – группы сравнения. Уровень ИРТ в крови был более устойчивым к терапии. Он оставался повышенным при выписке из стационара соответственно у 5 (6,3%) и 8 (10,8%) больных.

При анализе дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина мы получили следующие результаты (табл. 2). Базальный дебит уроамилазы существенно не изменялся под влиянием обоих вариантов терапии (до лечения он также не был достоверно изменен). Дебиты уроамилазы через 30 и 60 мин после приема стандартного завтрака достоверно снизились в обеих лечебных группах, но достигали нормальных показателей только в основной группе. При анализе соотношений второго и третьего дебитов уроамилазы до лечения они были изменены в обеих лечебных группах ($D2 < D3$), что, вероятно, связано с преобладанием обструктивных типов панкреатической секреции. Под влиянием основного варианта лечения соотношение между $D2$ и $D3$ нормализовалось, т.е. перед выпиской из стационара мы регистрировали соотношение $D2 > D3$. В лечебной группе сравнения достичь нормализации соотношения между $D2$ и $D3$ не удалось. Вероятно, разницу в эффекте двух вариантов лечения в отношении косвенных признаков улучшения оттока панкреатического секрета можно объяснить более выраженным влиянием терапии в основной группе на степень отека и инфильтрации ПЖ. Наше предположение подтвердилось результатами сонографии и анализа частоты типов панкреатической секреции при зондовом исследовании внешнесекреторной функции ПЖ (см. ниже). В соответствии с динамикой дебитов уроамилазы было получено достоверное снижение $K1$ и $K2$ в обеих лечебных группах, однако нормальное соотношение $K1 > K2$ достигнуто только в основной лечебной группе (табл. 2).

Важно оценить распределение типов панкреатической секреции и средние показатели дебитов бикарбонатов, ферментов в зависимости от применявшейся терапии (табл. 3).

Базальные показатели не были достоверно изменены в обеих группах. Объем полученного при зондировании дуоденального содержимого после введения

стимуляторов панкреатической секреции в основной группе имел недостоверную тенденцию к снижению, а в группе сравнения был существенно снижен. Аналогично изменялись показатели дебит-час бикарбонатов. Дебит-час липазы был недостоверно снижен в обеих группах, а дебит-час α -амилазы, Р-изоамилазы, трипсина не имел отличий от контроля (табл. 3).

При анализе распределения типов панкреатической секреции в зависимости от варианта лечения мы получили данные, соответствующие результатам беззондовых методов исследования. Главное преимущество основного варианта терапии, на наш взгляд, заключалось в уменьшении частоты верхнего обтурационного типа секреции, что подтверждает улучшение оттока панкреатического секрета в результате уменьшения отека ПЖ. Так, после лечения в основной группе частота верхнего обтурационного типа панкреатической секреции составляла 30%, а в группе сравнения 41,9%, т.е. в основной группе частота этого типа была в 1,40 раза меньше. Кроме того, основной вариант лечения имел преимущества в отношении большей частоты гиперсекреторного (10%) и нормального (6,3%) типов внешней секреции ПЖ. В группе сравнения после лечения частота этих типов была соответственно 6,8% и 1,4%, т.е. в 1,47 и 4,50 раза ниже. Предварительно можно думать о том, что включение в терапию Нольпазы более эффективно корригирует верхний обтурационный тип секреции и способствует ее нормализации и даже иногда повышению (рис. 3).

Мы выявили преимущества основного варианта лечения и по результатам фекального эластазного теста после лечения. Частота тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ была сходной после лечения в обеих группах: в основной – у 3 (3,7%), в группе сравнения – у 3 (4,1%) больных. Обращает на себя внимание тот факт, что общее количество пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью осталось таким же, что и до лечения. Вероятно, у этих больных не удалось достичь улучшения выраженных структурных изменений ПЖ (фиброз, атрофия паренхимы). Умеренная панкреатическая недостаточность по данным фекального эластазного теста после лечения реже определялась в основной группе – у 11 (13,8%) больных, тогда как в группе

сравнения – у 18 (24,3%), т.е. 1,76 раза чаще. Легкая панкреатическая недостаточность определялась со сходной частотой: соответственно у 24 (30,0%) и 25 (33,8%) пациентов. Однако, нормализация показателей фекальной эластазы-1 значительно чаще достигалась в основной лечебной группе – у 42 (52,5%) лиц, тогда как в группе сравнения нормальные результаты фекального эластазного теста определялись после лечения в 1,39 раза реже – у 28 (37,8%) больных (рис. 4).

По результатам копроскопии после лечения стеаторея не выявлялась ни в одном случае, так как больным была назначена соответствующая заместительная ферментная терапия.

Кроме динамики клинических проявлений и функционального состояния ПЖ у обследованных больных ХП на фоне ожирения и ИР в процессе лечения мы проанализировали влияние терапии на выраженность структурных изменений ПЖ (рис. 5). До лечения частота сонографических симптомов ХП была сходной в обеих лечебных группах. После терапии у больных основной группы, получавших разрабатанное нами лечение, реже, чем в группе сравнения, встречались увеличение ПЖ,

снижение эхогенности, неоднородность структуры, неровность контуров органа. Это свидетельствует об уменьшении отека, инфильтрации ПЖ и соответствует уменьшению «уклонения» ферментов в кровь и частоты верхнего обтурационного типа секреции ПЖ под влиянием основного варианта терапии. Это лечение, возможно, как мы и допускали, способствовало уменьшению степеней воспаления и аутолиза паренхимы органа. Кроме того, основной вариант терапии способствовал снижению частоты усиления эхогенности ПЖ, что, возможно, обусловлено уменьшением жировой инфильтрации железы под воздействием препарата на основе карнитина, который мы включали в лечение больных основной группы. Частота расширения главного панкреатического протока после лечения была сходной в обеих лечебных группах. С равной частотой в двух группах после лечения встречались кальцификаты в ткани и кальцинаты в протоках ПЖ, ее кисты и псевдокисты (рис. 5).

Следует отметить, что частота сонографических симптомов ХП у всех больных уменьшилась в сравнении с данными до лечения. Это замечание не относится

Таблица 2. Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=74)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
α -Амилаза крови, мккат/л	2,08±0,72	1,63±0,27	2,07±0,74	1,71±0,24
α -Амилаза мочи, мккат/л	6,73±0,63	6,07±0,61	6,74±0,62	6,10±0,54
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,24±0,28	0,91±0,14	1,22±0,29	0,95±0,16
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	5,60±0,58	4,21±0,59	5,57±0,63	4,36±0,54
Дебиты уроамилазы, мккат/л:				
D1	34,81±2,68	32,16±1,44	34,82±2,65	32,63±1,37
D2	82,76±4,19	41,24±3,07**	82,74±4,20	54,16±2,85*
D3	86,10±4,91	36,47±3,28**	86,07±4,92	60,6±3,41*
Коэффициенты индукции панкреозимина:				
K1	2,38±0,17	1,28±0,14**	2,38±0,19	1,66±0,09*
K2	2,47±0,15	1,13±0,17**	2,47±0,14	1,84±0,13*
Липаза крови, Ед/л	36,0±7,0	27,0±8,0	35,0±8,0	29,0±6,0
ИРТ, нг/мл	17,0±2,9	23,4±3,9	17,1±2,7	21,7±2,9
Фекальная панкреатическая эластаза-1, мкг/г	216,4±8,5	347,6±11,4**	216,9±8,2	248,2±12,6

*Разница между показателями до и после лечения достоверна.

**Разница между показателями основной группы и группы сравнения после лечения достоверна.

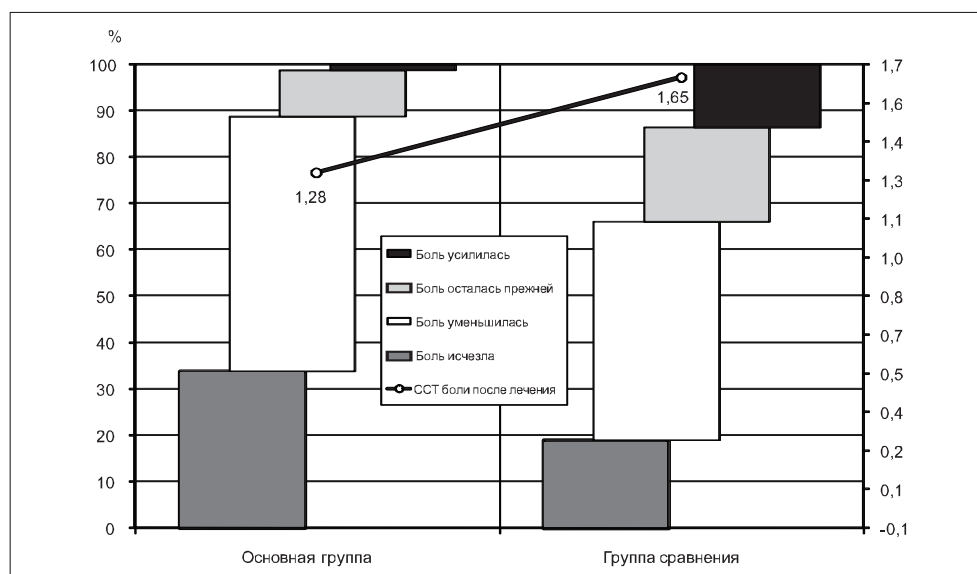


Рис. 2. Динамика выраженности абдоминальной боли у обследованных больных под влиянием двух вариантов лечения

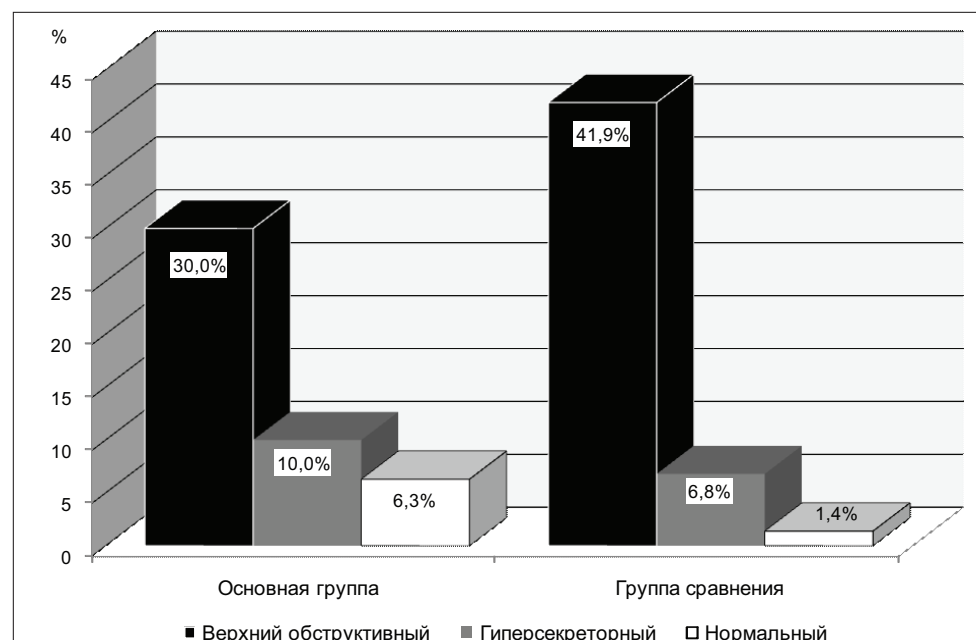


Рис. 3. Частота верхнего обтурационного, гиперсекреторного и нормального типов панкреатической секреции по результатам зондового исследования у обследованных больных с сочетанной патологией в зависимости от варианта применявшегося лечения

лишь к частоте встречаемости кист и псевдокист, кальцификатов паренхимы и камней протоков, расширения главного панкреатического и общего желчного протоков.

Динамика показателей ультразвуковой гистогаммы ПЖ у обследованных больных ХП на фоне ожирения и ИР в процессе лечения была следующей. Показатель L, отражающий уровень экзогенности ПЖ, у пациентов обеих лечебных групп на момент выписки из клиники оставался достоверно повышенным (в основной группе – до $27,4 \pm 0,5$, в группе сравнения – до $29,7 \pm 0,8$; по сравнению

с нормой $p < 0,05$). Несколько выше L после лечения в группе сравнения (хотя и недостоверно при сопоставлении с основной группой), возможно, обусловленный сохранением более выраженной жировой инфильтрации ПЖ после базисного лечения.

Уменьшение частоты неоднородности ПЖ у больных основной группы реализовывалось повышением N до $14,6 \pm 0,4\%$ (при сопоставлении с нормой $p > 0,05$), тогда как в группе сравнения N оставался существенно сниженным до $10,4 \pm 0,8\%$ (при сопоставлении с нормой $p < 0,05$). Причем у больных, которые

получали разработанное нами лечение, показатель N становился достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Такую динамику N мы объясняем уменьшением жидкостной составляющей (отек, инфильтрация ПЖ) и жировой инфильтрации ПЖ в процессе основного варианта лечения, что приводило к увеличению однородности органа.

Повторную фиброэзофагогастродуоденоскопию выполняли только больным, у которых при поступлении в клинику был диагностирован эрозивный или эрозивно-язвенный эзофагит, а также пищевод Барретта. До лечения эрозивный эзофагит был диагностирован у 53 больных, а эрозивно-язвенный – у 6. В основную группу вошли 26 (32,5%) лиц с эрозивным и 3 (3,8%) – с эрозивно-язвенным эзофагитом, а в группу сравнения – соответственно 27 (36,5%) и 3 (4,1%) больных.

После лечения эрозивный эзофагит был выявлен у 4 (5,0%) лиц основной группы и у 9 (12,2%) больных группы сравнения; эрозивно-язвенный эзофагит – только у 1 (1,4%) пациента группы сравнения. У 3 (3,8%) больных основной группы и у 2 (2,7%) лиц группы сравнения, у которых исходно был диагностирован эрозивно-язвенный эзофагит, удалось достичь заживления язв и эрозий. То есть, в результате основного варианта лечения заживление язв и эрозий достигнуто у 25 (86,2%), а в группе сравнения – у 20 (66,7%) больных. Следовательно, основной вариант терапии в 1,29 раза эффективнее в отношении лечения эрозий и язв при пептическом эзофагите у лиц с сочетанной патологией, чем традиционное лечение.

Пищевод Барретта был выявлен у 5 больных при поступлении в клинику. При контрольной эндоскопии после стационарного лечения прогрессирование изменений слизистой оболочки пищевода не выявлено ни в одном случае.

Основной вариант лечения имел преимущества не только в клиническом, функциональном, сонографическом отношении, но и в плане улучшения качества жизни больных (рис. 6).

Так, после лечения у больных основной группы показатель боли составил $53,6 \pm 2,8$ балла, у больных группы сравнения – $38,4 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$). Показатель общего здоровья составил соответственно $56,3 \pm 1,6$ и $44,7 \pm 2,2$ балла ($p < 0,05$). Показатель физического функционирования после предложенного нами варианта лечения повысился до $58,7 \pm 2,6$ балла, а после традиционной терапии – до $46,4 \pm 1,8$ балла ($p < 0,05$). Показатель ролевого физического функционирования после лечения в основной группе – $57,2 \pm 2,0$ балла, в группе сравнения – $45,8 \pm 2,4$ балла (рис. 6).

Показатели психического здоровья также более значительно улучшились у больных основной группы. Показатель жизнеспособности после лечения в основной

группе – $58,8 \pm 1,6$ балла, в группе сравнения – $45,1 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$). Показатель психологического здоровья после основного варианта лечения составил $58,4 \pm 2,6$ балла, после традиционной терапии – $44,1 \pm 2,3$ балла ($p < 0,05$). Показатели социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования повысились в основной группе до $59,2 \pm 1,7$ балла и до $60,6 \pm 2,3$ балла. В группе сравнения эти показатели после лечения составили соответственно $43,6 \pm 1,4$ балла и $45,9 \pm 2,1$ балла (рис. 6).

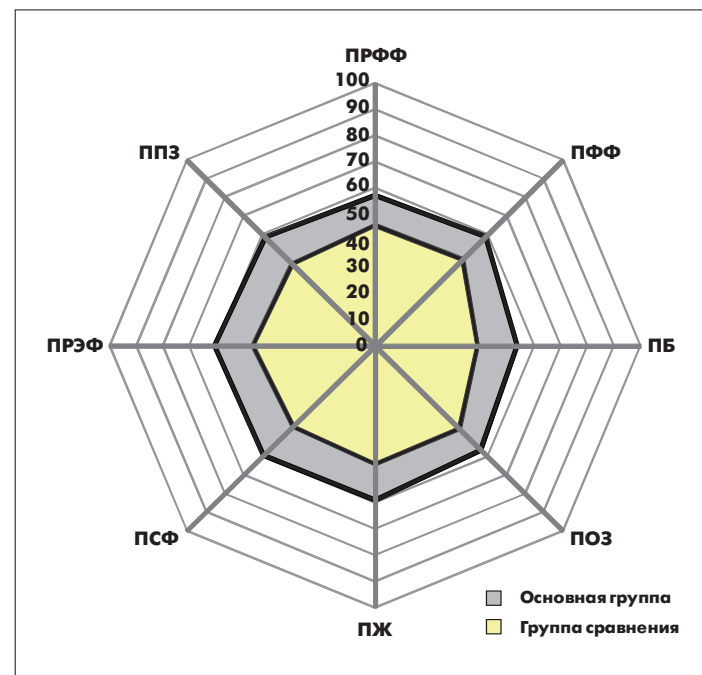


Рис. 6. Показатели качества жизни после лечения у больных двух групп

ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Таким образом, все показатели качества жизни после лечения у больных основной группы были существенно выше, чем у больных группы сравнения.

Выводы

1. Нольпаза – эффективный препарат в купировании атак ХП, протекающего в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения и ИР.

2. Нольпаза способствует созданию «функционального покоя» ПЖ, уменьшает «уклонение» ферментов в кровь и улучшает внешнесекреторную функцию органа, корректирует преимущественно верхний обтурационный тип панкреатической секреции у больных с сочетанной патологией.

3. Нольпаза улучшает сонографические показатели ПЖ у больных ХП в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения и ИР.

4. Нольпаза эффективна в отношении заживления эрозий и язв пищевода при пептическом эзофагите у больных с сочетанными заболеваниями.

5. Включение в терапевтический комплекс Нольпазы способствует улучшению качества жизни больных с ХП в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения и ИР.

Перспективы исследования состоят в разработке реабилитационной терапии ХП в сочетании с ГЭРБ, ожирением и ИР, а также в оценке катамнеза таких больных.

На основании вышеизложенного можно рекомендовать Нольпазу как препарат выбора для лечения больных с хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью, ожирением и инсулинорезистентностью.

Список литературы находится в редакции.

Показатели	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=74)	Контрольная группа (n=30)
	M±m	M±m	M±m
Базальная секреция			
Объем, мл/15 мин	17,1±1,1	17,3±1,4	18,4±1,3
Дебит липазы, Ед/л за 15 мин	11008±1116	11004±1094	12106±1104
Дебит трипсина, ед/15 мин	5680±190	5620±170	6390±240
Дебит α-амилазы, мккат/л/15 мин	714±53	721±57	816±41
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/15 мин	728±47	736±43	837±32
Дебит бикарбонатов, мг-экв/15 мин	0,63±0,07	0,62±0,10	0,66±0,03
Стимулированная секреция			
Объем, мл/ч	158,4±13,2	102,4±12,8*	176,6±14,3
Дебит липазы, Ед/л/ч	126704±3493	118395±3513	128323±4760
Дебит трипсина, ед/ч	109470±2190	108260±2380	115020±1640
Дебит α-амилазы, мккат/л/ч	10584±873	10431±851	11424±806
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/ч	10307±693	10284±714	11132±784
Дебит бикарбонатов, мг-экв/ч	7,1±0,5	5,6±0,7*	8,3±0,7

*Разница между показателями больных и здоровых достоверная.

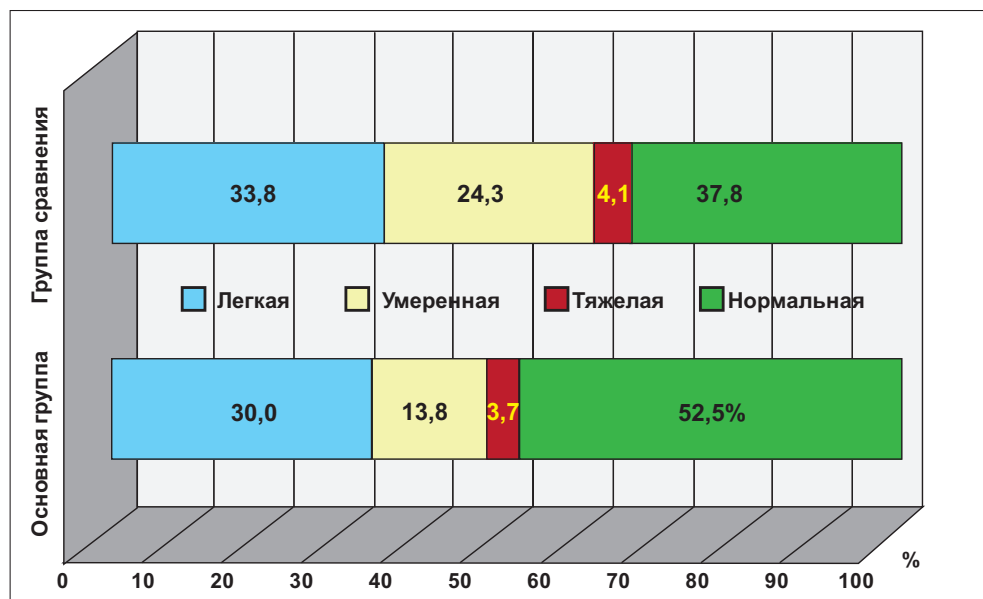


Рис. 4. Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ различной тяжести и нормальных показателей фекального эластазного теста после лечения у больных с сочетанной патологией в зависимости от варианта терапии

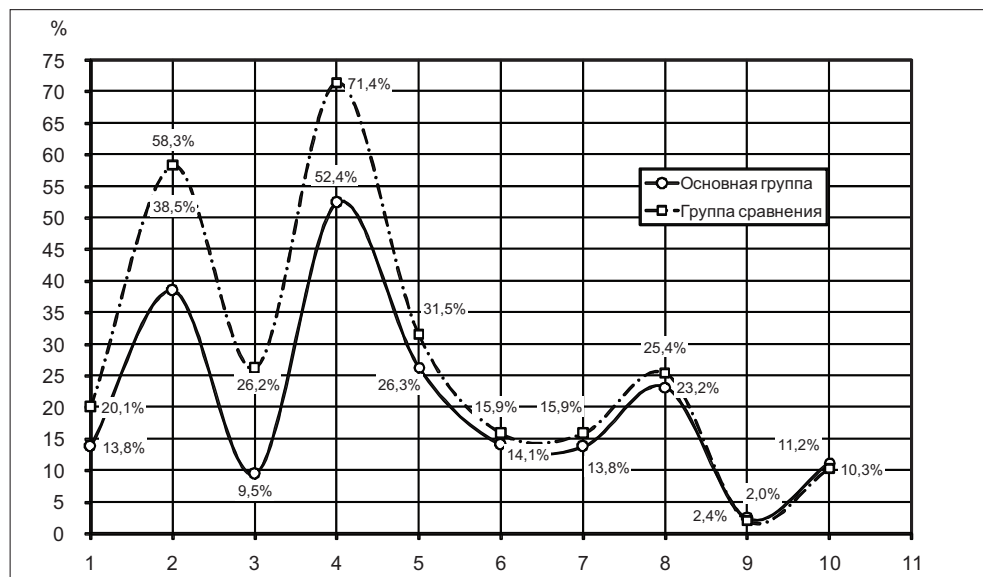


Рис. 5. Частота сонографических признаков ХП у обследованных больных после лечения

1 – увеличение всей ПЖ или ее части; 2 – повышение экзогенности; 3 – снижение экзогенности; 4 – неоднородность структуры; 5 – неровность контуров; 6 – кальцификаты ткани ПЖ; 7 – кальцификаты в протоках ПЖ; 8 – расширение вирсунгова протока; 9 – расширение холедоха; 10 – кисты и псевдокисты.

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, А.С. Попович, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Достижения генетики и геномики в гастроэнтерологии

Научные достижения последних десятилетий в области молекулярной биологии существенно расширили и дополнили представления как о самой природе человека, так и о формировании его патологических состояний и болезнях.

Появилась новая наука – многомерная биология (high dimensional biology), которая сегодня рассматривается как основа медицины XXI века.

Многомерная биология включает ряд направлений: геномику, протеомику, транскриптомику, РНомуку, метаболомику, биоинформатику.

Геномика – идентификация всех генов (ДНК) человека и нарушений в них, приводящих к наследственным заболеваниям, определение предрасположенности к ним. Протеомика – идентификация и количественное определение всех индивидуальных белков, которые содержатся в образце (сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче, биопсии), и мониторинг изменения их концентраций (протеом – совокупность всех белков, содержащихся в данном образце; возможно проанализировать до 10 тыс. индивидуальных белков в одном образце и зафиксировать изменения их концентраций). Транскриптомика – идентификация всех матричных РНК (м-РНК), кодирующих белки, определение количества каждой индивидуальной м-РНК, закономерностей экспрессии всех генов, кодирующих белки, а также транскрипционного профиля болезней. РНомука – идентификация всех некодирующих РНК (нк-РНК), определение количества каждой индивидуальной нк-РНК – исследование закономерностей экспрессии всех нк-РНК. Метаболомика – идентификация и определение количества всех метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в данных клетках, тканях, органах и в биологических жидкостях; определение их направленности. Биоинформатика – использование вычислительной техники, математики и информационной теории для анализа и моделирования биологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях; создание баз данных. Именно эти направления, для краткости называемые «омиками» (omics – genomics, transcriptomics и т.д.), считаются основой медицины XXI века.

Гены – геном – болезни?

Известно, что в большинстве случаев развитие болезни реализуется посредством влияния так называемых триггерных, провоцирующих факторов окружающей среды. В связи с этим изучение генетических основ заболеваний открывает реальные возможности для новых стратегий оценки риска (выявление генов-кандидатов) и профилактики болезней.

Наибольшее продвижение получила пока геномика – наука о структуре, функциях и заболеваниях, в большинстве случаев реализующихся при взаимодействии всех генов, составляющих геном человека. Впервые термин «геномика» был предложен генетиком Томасом Родериком в 1986 г. В Бетесде (штат Мэриленд) проводилась международная конференция, посвященная целесообразности расшифровки генома человека, после которой состоялась неофициальная встреча Т. Родерика и коллег. Ученые обсуждали выход нового журнала, в котором отражались бы результаты расшифровки геномов. Так появился термин «геномика» и одноименный журнал Genomics [1]. Через четыре года под эгидой Национальной организации здравоохранения США стартовал амбициозный международный проект – Human Genome Project. Цель проекта заключалась в выяснении последовательности нуклеотидных оснований (А, Т, G, C) во всех молекулах ДНК в клетках человека. Кроме того, ученым предстояло выяснить локализацию всех генов в хромосомах. Предполагалось, что данный подход позволит установить причины наследственных заболеваний и таким образом приблизит

к поиску потенциальных терапевтических мишеней. Благодаря технологиям полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенированию проект был завершен в 2003 г. Учеными было расшифровано 3 млрд пар оснований ДНК и составлена карта генов в геноме человека [2]. Результаты работы были представлены в виде баз данных последовательностей нуклеотидов ДНК (GenBank, EMBL, DDBJ) и последовательностей аминокислот в белках (PIR, SwissPot) [3–7]. Базы данных размещены в Интернете, следовательно, любой желающий может воспользоваться информацией. По итогам Human Genome Project, показано, что геномы двух людей идентичны на 99,9% (кроме гомозиготных близнецов, у них – на 100%), а оставшиеся 0,1% содержат вариации в последовательности нуклеотидов – полиморфизмы. Существует несколько типов полиморфизмов: tandemные повторы; делеции; вставки и однонуклеотидный. Однонуклеотидный полиморфизм генов (ОНП) – замена одного нуклеотида в последовательности ДНК на другой. ОНП является наиболее распространенной вариацией в последовательности ДНК и встречается с частотой 1 на 1000 пар оснований. Именно с ОНП связывали разнообразие фенотипов в популяциях, генетическую предрасположенность к болезням и индивидуальную реакцию на препараты [8]. Для выяснения популяционных и этнических отличий в вариациях ДНК в 2002 г. был запущен проект НарМар, третья фаза которого завершилась в 2009 г. Задачами проекта являлись идентификация и составление каталога генетических сходств и отличий среди различных популяций мира. В работе использовались 269 образцов ДНК индивидуумов из Нигерии, Китая, Японии и США [9]. В рамках проекта НарМар был разработан новый подход – полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Под GWAS имеют в виду исследование ассоциации вариаций в последовательности ДНК и фенотипическими признаками. Данный подход стал ключевым в поиске ОНП, ассоциированных с болезнями. Гены, в которых были обнаружены полиморфные участки, связанные с возникновением какого-либо заболевания, называются гены-кандидаты [10].

С помощью GWAS выявлены гены-кандидаты, вовлеченные в патогенез заболеваний органов пищеварения (табл. 1, 2). Из приведенных данных видно, что по сей день остаются неизученными такие нозологии, как функциональная диспепсия, дуоденит и т.д. В то же время для синдрома Жильбера обнаружен один ген-кандидат UGT1A1, а для болезни Крона – около 200. Дело в том, что с точки зрения генетики все болезни можно разделить на моногенные и полигенные.

Моногенные (менделевские) заболевания являются результатом модификаций одного конкретного гена во всех клетках организма. Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами классической генетики Менделя по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или X-сцепленному типу. По оценкам ученых, более 10 тыс. заболеваний человека являются моногенными и встречаются с частотой 10/1000 по всему миру [11]. Для менделевских заболеваний была создана база данных OMIM, где по состоянию на 22.01.2014 г. описано более 14 тыс. генов, вариации в которых вызывают моногенные заболевания, в частности такие

как болезнь Жильбера, синдром Линча и т.д. [12]. Моногенные болезни мало распространены, что затрудняет проведение исследований в различных популяциях и статистического анализа. Для изучения геномики моногенных болезней были созданы крупнейшие в мире центры: University of Washington Center for Mendelian Genomics, Yale Center for Mendelian Genomics, Baylor-Johns Hopkins Center for Mendelian Genomics. В указанных выше центрах обследуют пациентов со всего мира. В случае неустановленного диагноза больным предоставляются услуги бесплатного секвенирования генома и интерпретации результатов [13]. Массив данных, накопленный при изучении геномики моногенных болезней, будет использован для исследования полигенных патологий.

Полигенные (многофакторные) болезни обусловлены взаимодействием полиморфных участков более чем в одном гене [14]. Возможно, любой из полиморфизмов сам по себе не проявился бы, но в совокупности они могут привести к значительным фенотипическим различиям. Кроме того, полигенные болезни связаны не только с наследственными факторами, но и с факторами внешней среды, образом жизни. Большинство гастроэнтерологических нозологий являются многофакторными: ГЭРБ, эзофагит Барретта, синдром раздраженного кишечника и т.д. Изучение многофакторных болезней является вызовом для ученых. Оценить, какой из 200 генов-кандидатов при болезни Крона вносит наибольший вклад в развитие болезни, пока не представляется возможным. Сложно предсказать, как ген-гены взаимодействуют на фенотипические признаки заболевания, а тем более с учетом факторов внешней среды и образа жизни. Например, наблюдая за тремя людьми с одним и тем же набором полиморфизмов, можно обнаружить, что двое страдают одним и тем же заболеванием, но симптомы различны, а третий – абсолютно здоров. Среди генетиков существует поговорка: «Мы не можем изменить гены, но мы можем изменить образ жизни». Следует также отметить, что пока неизвестны законы наследования полигенных болезней. В некоторых случаях у больных с синдромом раздраженного кишечника, болезнью Крона, синдромом Линча 1 наблюдается семейная агрегация. Однако наследование полигенных болезней отклоняется от законов Менделя, и спрогнозировать, кого из родственников поразит недуг, невозможно.

Генетические тесты – правда или обман?

Несмотря на неоднозначность в понимании реализации генетической информации, обнаруженные полиморфизмы генов стали своеобразными маркерами заболеваний и легли в основу генетических тест-систем. Основными методиками обнаружения полиморфных участков стали ПЦР и секвенирование [10]. Полногеномное секвенирование по-прежнему остается дорогостоящей процедурой (около 10 тыс. долларов) и используется в основном для научных исследований. Перед разработчиками оборудования стоит серьезная задача – снизить стоимость полногеномного секвенирования до 1000 долларов. На сегодняшний день на рынке лабораторных технологий в качестве альтернативы полногеномному секвенированию



Г.Д. Фадеенко

предлагаются мультигенные панели исследований. Имеется в виду, что производится секвенирование не всех генов, а конкретных генов-кандидатов. Предпринимаются попытки по внедрению мультигенного секвенирования в клиническую практику. Успешно применяется секвенирование для диагностики моногенных заболеваний (табл. 1) и все большее значение приобретает скрининг полигенных заболеваний (табл. 2).

Благодаря доступности, информативности и точности ПЦР-методики уже сейчас во многих лабораториях стало возможным:

- выявление вирусных гепатитов;
- обнаружение возбудителей инфекций – Helicobacter pylori, Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Escherichia, Rotavirus, Adenoviridae, Enterovirus, Cytomegalovirus, Norwalkvirus;
- подтверждение диагнозов «синдром Жильбера» и «муковисцидоз».

Является ли генетическое тестирование надежным диагностическим тестом? У пациентов с наследственными болезнями (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз) генетический тест усиливает окончательный диагноз. При диагностировании заболеваний, вызванных небольшим числом полиморфизмов (гемохроматоз), генетический тест может заменить инвазивные методы диагностики. В случае полигенных болезней (синдром раздраженного кишечника, ГЭРБ и т.д.) генетический тест не может быть диагностическим в силу сложности интерпретации. Наличие полиморфных участков может лишь говорить о предрасположенности к какому-либо заболеванию. Поэтому генетическое тестирование пока является дополнением к уже существующим инструментальным и лабораторным методам исследования [15].

Хотелось бы отметить, что наблюдается прирост работ, в которых исследуется эффективность лечения гастроэнтерологических патологий с учетом генетического профиля пациента [16]:

- ГЭРБ – полиморфизм CYP2C19*1 – эзомепразол, лансопразол, омепразол, рабепразол;
- ГЭРБ – полиморфизм CYP2C19*2 – эзомепразол, лансопразол, омепразол, рабепразол;
- ГЭРБ – полиморфизм CYP2C19*3 – лансопразол, омепразол, рабепразол;
- ГЭРБ – полиморфизм rs1045642 гена ABCB1 – лансопразол, такролимус;
- синдром раздраженного кишечника – полиморфизмы rs1799724, rs1799964, rs1800629, rs1800630, rs1800750, rs2736195, rs3093548, rs361525, rs4248158, rs4248159, rs4248160, rs4248163, rs4647198, rs4987086, rs55634887, rs55994001 гена TNF – инфликсимаб;
- муковисцидоз – полиморфизм rs113993960 гена CFTR – ивакафтор, лумакафтор;
- муковисцидоз – полиморфизм rs75527207 гена CFTR – ивакафтор;
- цирроз печени – полиморфизм rs11269124 гена ADRA2C – клонидин;
- цирроз печени – полиморфизм rs1799752 гена ACE – лосартан;
- цирроз печени – полиморфизм rs1799998 гена CYP11B2 – фуросемид, спиронолактон;

Таблица 1. Результаты исследований моногенных гастроэнтерологических болезней		
Нозология	Гены-кандидаты	Страна (количество лабораторий), где используются генетические тест-системы
Моногенные болезни		
Синдром Жильбера	UGT1A1	США (14), Австрия (2), Чехия (2), Германия (11), Греция (1), Италия (1), Индия (1)
Синдром Криглера-Найяра	UGT1A1	США (3), Австрия (2), Чехия (2), Германия (8), Швейцария (1), Испания (4), Индия (1), Словакия (1)
Синдром Дубина-Джонсона	ABCC2	США (1), Германия (3), Португалия (1)
Синдром Ротора	SLCO1B3, SLCO1B1	нет данных
Синдром Пейтца-Егерса	STK11	США (19), Австрия (3), Дания (1), Германия (10), Израиль (2), Нидерланды (1), Словакия (3)
Болезнь Вильсона-Коновалова	ATP7B	США (20), Австрия (2), Дания (1), Чехия (2), Эстония (1), Германия (12), Венгрия (1)
Гемохроматоз	HFE	США (44), Аргентина (2), Австрия (3), Бельгия (1), Бразилия (1), Канада (12), Чили (1)
Муковисцидоз	CFTR	США (85), Аргентина (1), Австрия (2), Колумбия (2), Эстония (1), Канада (6), Финляндия (1)
Синдром Алажиля	NOTCH2, JAG1	США (24), Германия (11), Австрия (4), Израиль (3), Португалия (3), Словакия (4), Южная Корея (1)
Дефицит альфа-1-антитрипсина	SERPINA1	США (17), Канада (1), Австрия (3), Чили (1), Чехия (1), Дания (1), Эстония (1)
Семейный аденоматоз, синдром Гарднера	APC	США (10), Аргентина (1), Австрия (1), Дания (2), Германия (10), Израиль (2)
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз	ABCB11, ABCB4	США (23), Бельгия (2), Австрия (2), Дания (2), Германия (9), Израиль (3), Нидерланды (5), Португалия (3)
Примечания: данные по генам и соответствующим нозологиям взяты из международной базы OMIM [12]; информация по лабораторным генетическим тестам предоставлена базой GTR [17]; в GTR зарегистрированы лаборатории, сертифицированные по версии CLIA или аналогам.		

Таблица 2. Результаты исследований полигенных гастроэнтерологических болезней		
Нозология	Гены-кандидаты	Страна (количество лабораторий), где используются генетические тест-системы
Полигенные болезни		
Эзофагит	STAT6, TSLP, EOE2, EOE1, DSG1, WDR36, SHROOM3, SNTB1, C8orf47	нет данных
Эзофагит Барретта	HLA-E, MSR1, FOXF1, CTHRC1, AGBL1, ASCC1, LINC00917, AGBL1-AS1	США (1)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	STAT3, TNF, ADIPOQ, IL4, EGF, JUP, CTSW	нет данных
Ахалазия кардии	PLN, ATP2A2	нет данных
Функциональная диспепсия	нет данных	нет данных
Гастрит	IL1B, IL1RN, PSCA, MSH2, OGG1, ACE, IL8, XRCC1, ERCC2, MLH1, IL6, CYP2E1 (всего 86 генов)	нет данных
Дуоденит	нет данных	нет данных
Пептические язвы	IL10, IL12B	нет данных
Синдром холестаза	нет данных	нет данных
Синдром печеночной энцефалопатии	FADD, MECP2	нет данных
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	нет данных	нет данных
Синдром портальной гипертензии	нет данных	нет данных
Аутоиммунный гепатит	HLA-DPB1, HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DQA1, HLA-DQB2, CCR5, STAT4, PTPRC, DNASE2B, C2	нет данных
Неалкогольная жировая болезнь печени	PNPLA3, NGF, GC, LCP1, PALLD, ST8SIA1, DCLK1, FDTF1, PARVB, CACNA2D1, PZP, COL13A1, PTPRU, LTBP3, ZP4, MACROD2, SLC9A9, FARP1, SAMM50, LPPR4, EFCAB4B, SEL1L3, ENBP1L1, SLC46A3, DDX60L, SLC38A8, IGV2D-23, TMEM56-RWDD3, RP11-486A14.2, RNU6-53P	Испания (1), Португалия (1)
Цирроз печени	BTNL2, C6orf10	нет данных
Первичный билиарный цирроз	IL12A, NFKB1, IL12RB2, TNPO3, ORMDL3, IKZF3, IL7R, IRF5, STAT4, CD80, HLA-DQB1, SPIB, GSDMB (всего 32 гена)	США (1)
Вторичный билиарный цирроз (цирроз Ано)	CD80, HLA-DQB1, TNFRSF1A, HLA-E	нет данных
Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)	ABCG8, ABCG5	Германия (1)
Холангит	BCL2L11, TCF4, CLDN1, PSC, MST1, GPR35	Германия (1)
Хронический панкреатит	PRSS1, SPINK1, CFTR, PRSS2, CTRC, CLDN2	США (45), Австрия (2), Канада (4), Чехия (4), Дания (1), Германия (31), Индия (1)
Целиакия	CTLA4, IL2,HLA-DQA1, IL21, ATXN2, HLA-DQB1, SH2B3, KIAA1109, IL12A, TAGAP, CD247, CCR3, IL1RL1, UBE2L3, CCR1, PTPN2, CCR5, IL18R1, LPP, ELMO1 (около 91 гена)	США (6), Чехия (1), Германия (1), Чили (1), Италия (1), Норвегия (1), Португалия (1)
Болезнь Крона	NOD2, IL23R, ATG16L1, IL12B, STAT3, JAK2, PTGER4, TNFSF15, NKX2-3, ZNF365, CCR6, PTPN2 (около 200 генов)	США (4), Франция (1), Израиль (2), Чехия (1), Италия (1), Германия (4), Португалия (1)
Язвенный колит	IL10, HLA-DRB1, IL23R, HLA-E, HLA-DRA, IFNG, JAK2, HLA-DQA1 (около 113 генов)	нет данных
Синдром Линча 1	MLH1, MSH2, EPCAM, PMS1	США (172), Аргентина (3), Австрия (5), Канада (13), Чехия (3), Дания (6), Эстония (5)
Болезнь Уиппла	нет данных	нет данных
Синдром раздраженного кишечника	IL10, IL6, TNFSF15, MMP9, IL8, FOS	США (2)
Примечания: данные по генам и соответствующим нозологиям и информация по лабораторным генетическим тестам взяты из базы GTR [17]; в GTR зарегистрированы лаборатории, которые сертифицированы по версии CLIA или аналогам.		

— цирроз печени — полиморфизм rs1800544 гена ADRA2A — клонидин;
— цирроз печени — полиморфизм rs1800544 гена ADRA2A — клонидин;
— цирроз печени — полиморфизм rs29000568 гена ADRA2B — клонидин;
— цирроз печени — полиморфизм rs29000568 гена ACE — фурумесид, спиронолактон;
— цирроз печени — полиморфизм rs4762 гена AGT — лосартан;
— цирроз печени — полиморфизм rs4961 гена ADD1 — фурумесид, спиронолактон;
— цирроз печени — полиморфизм rs5186 гена AGTR1 — лосартан;
— цирроз печени — полиморфизм rs5443 гена GNB3 — клонидин;
— цирроз печени — полиморфизм rs4762 гена AGT — лосартан;

— цирроз печени — полиморфизм rs699 гена AGT — лосартан.
Важно отметить, что масштабные клинические исследования по терапии конкретными препаратами с учетом генетического профиля пациентов продолжаютс. Однако по состоянию на сегодняшний день нет готовых рекомендации по лечению каких-либо заболеваний органов пищеварения с учетом генетической предрасположенности больного.
За последние 13 лет геномика человека расширила понимание генетической архитектуры болезней, способствовала развитию технологий их диагностики. Геномика стала основой современной персонализированной медицины. Однако ее интеграция в практическое здравоохранение займет определенное время. Требуется более эффективные методы исследования

моногенных болезней. Существует необходимость в новых подходах в изучении полигенных болезней. Методы скрининга должны стать более доступными, а интерпретация результатов корректной. В то же время лечение больных должно осуществляться с учетом индивидуальной чувствительности к препаратам. Возможно, уже очень скоро внедрение достижений геномики в практическую медицину позволит не только более эффективно лечить, но и своевременно прогнозировать и предупреждать целый ряд заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Литература

1. Yadav S.P. The wholeness in suffix -omics, -omes, and the word om / S.P. Yadav // J. Biomol. Tech. — 2007. — Vol. 18, № 5. — P. 277.
2. http://www.genome.gov/12011238
3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/

4. http://www.ebi.ac.uk/
5. http://www.ddbj.nig.ac.jp/
6. http://pir.georgetown.edu/
7. http://web.expasy.org/docs/swiss-prot_guideline.html
8. Ralston Amy Gene Interaction and Disease / A. Ralston // Nature Education. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 16.
9. http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/thehapmap.html.en
10. Lobo Ingrid Same Genetic Mutation, Different Genetic Disease Phenotype / I. Lobo // Nature Education. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 64.
11. Chial Heidi Mendelian Genetics: Patterns of Inheritance and Single-Gene Disorders / H. Chial // Nature Education. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 63.
12. http://www.omim.org/
13. http://www.mendelian.org/?q=whoware
14. Lobo Ingrid Multifactorial Inheritance and Genetic Disease / I. Lobo // Nature Education. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 5.
15. Janssens A.C. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects [Электронный ресурс] / A.C. Janssens, C.M. van Duijn // Hum Mol Genet. — 2008. — Vol. 17 (R2). — P. R166-73. — Режим доступа: doi: 10.1093/hmg/ddn250.
16. https://www.pharmgkb.org/
17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/



Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, завідувачка кафедрою гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

S-аденозилметионин при заболеваниях печени: механизмы действия и клиническая эффективность

S-аденозилметионин (адометионин, SAdMe) является метаболически плеотропной эндогенной молекулой, которая играет важную физиологическую роль в организме человека и используется как лекарственная субстанция для лечения хронических заболеваний печени, а также в качестве антидепрессанта. В данном обзоре зарубежной научной литературы подробно рассматриваются механизмы гепатопротекторного действия SAdMe и доказательная база его применения в гепатологии.

Введение

Первичной целью терапии хронических диффузных заболеваний печени является устранение или коррекция этиологических факторов, например, полный отказ от алкоголя при алкогольной болезни печени или коррекция углеводно-жирового обмена при неалкогольном жировом гепатозе. Однако во многих случаях это невозможно, и тогда задачи терапии сводятся к защите гепатоцитов от повреждающих влияний (гепатопротекции) и контролю фиброгенеза, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и его переход в необратимые стадии цирроза и печеночной недостаточности. В настоящее время не существует антифибротических средств, доступных в клинической практике, однако есть возможность терапевтического использования некоторых нутриентов и синтетических метаболически активных молекул с гепатопротекторными свойствами. Одной из таких молекул является S-аденозилметионин. В организме человека он является биологически активным метаболитом аминокислоты метионина и участвует в клеточных реакциях в качестве предшественника глутатиона и основного донатора метильных групп, необходимых для таких важных процессов, как регуляция экспрессии генов и функции белков, метилирование фосфолипидов клеточных мембран и нейротрансмиттеров. **Существуют данные о том, что при хронических заболеваниях печени в результате сниженной способности метаболизации аминокислот возникает дефицит SAdMe, исходя из чего последний играет ключевую роль в уменьшении тяжести заболевания и препятствует дальнейшему его прогрессированию** (M.L. Martinez-Chantar et al., 2002; C.S. Lieber, 2002; J.M. Mato et al., 2007). Недавний обзор работ ведущих специалистов-гепатологов, опубликованный в официальном журнале Европейской ассоциации по изучению печени (Q.M. Anstee, C.P. Day, 2012), свидетельствует о признании перспективности использования SAdMe в клинической практике.

Источники, метаболизм и физиологическая роль адеметионина

Адеметионин синтезируется из L-метионина, поступающего с пищей, в АТФ-зависимой реакции, которая катализируется ферментом метионинаденозилтрансферазой (MAT). MAT существует в трех изоформах, но для синтеза SAdMe наибольшее значение имеют формы I и III, которые обеспечивают синтез 6-8 г SAdMe в сутки. Гены MATI/III в наибольшей степени экспрессируются в печени у взрослых людей, где существует высокая способность генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAdMe (J.M. Mato et al., 2002).

Адеметионин принимает участие в трех важных типах биохимических реакций: метилировании, транссульфурировании и аминопропилировании. В физиологических условиях большая часть синтезированного SAdMe участвует

в реакциях трансметилирования. Затем SAdMe превращается в цистеин, который, в свою очередь, путем транссульфурирования при наличии витамина группы В и фолиевой кислоты преобразовывается в глутатион — первичный эндогенный клеточный антиоксидант, обладающий мощной противокислительной функцией и гепатопротекторным эффектом (J.M. Mato et al., 2007). Снижение синтеза адеметионина нарушает несколько ключевых путей метаболизма в самой печени, а также в других органах и тканях. Дефицит адеметионина как донатора метильных групп нарушает метилирование ключевых молекул, таких как нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), белки и гистоны, фосфолипиды (в том числе в клеточных мембранах) и нейротрансмиттеры. SAdMe также является предшественником для синтеза полиаминов, которые необходимы для сохранения жизнеспособности и пролиферации гепатоцитов.

Окислительный стресс, развитию которого способствуют потребление алкоголя, вирусный гепатит, токсины и другие факторы, а также высокий уровень синтеза NO, провоспалительных цитокинов (например, TNF, IL-6) снижают активность MATI/III, а следовательно, и синтез адеметионина. Учитывая то, что адеметионин является биохимическим посредником в синтезе глутатиона, это, в свою очередь, способствует дальнейшему ослаблению гепатоцеллюлярной защиты от окислительного стресса и может усугублять поражение печени (M.A. Avila et al., 1997; E. Sanchez-Gongora et al., 1997; F. Ruiz et al., 1998). Экспрессия генов, кодирующих ферменты MATI/III, также зависит от состояния печени и угнетается уже на ранних стадиях поражения печени, задолго до того, как гистологическая картина становится клинически явной, что обуславливает накопление метионина и снижение синтеза адеметионина.

Существуют данные о том, что баланс между активацией изоформ фермента MATI/III и MATII, а следовательно, внутриклеточная концентрация SAdMe, могут модулировать пролиферацию клеток печени. Эксперименты на культурах клеток печени и животных (E.R. Garcia-Trevijano et al., 2000; M.U. Latasa et al., 2001) демонстрируют, что снижение уровня SAdMe способствует повышенной клеточной пролиферации и росту. В качестве непродолжительного ответа на острый повреждающий фактор эти изменения могут быть полезными: синтез SAdMe перезапускается в новом, более низком, стабильном состоянии с сохранением АТФ, предпочтение отдается пролиферации и росту гепатоцитов, что обеспечивает восстановление первоначального их пула. **Тем не менее, если поражение приобретает хроническую форму, снижение уровня SAdMe может быть опасным, поскольку способствует злокачественной трансформации, а терапевтическое введение SAdMe, по крайней мере до восстановления физиологического уровня, может быть полезным.**

Последствия постоянно сниженного уровня адеметионина изучались в испытаниях на мышах MAT0 (у которых отсутствует ген MAT1A). У этих животных к возрасту 3 мес развивалась гиперплазия печени и к возрасту 8 мес спонтанный стеатогепатит, наблюдались более высокие уровни печеночных трансаминаз; при контакте с четыреххлористым углеродом у мышей развивалось более выраженное гистологическое поражение печени по сравнению с контрольной группой (J.M. Mato et al., 2002).

Гепатопротекторные эффекты

С учетом данных о метаболизме метионина и физиологической роли SAdMe было выдвинуто предположение, что введение этих ферментов извне способно уменьшить интенсивность поражения печени и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом заболевании печени. Оказалось, что этого нельзя достичь путем введения метионина: даже 7-кратное увеличение потребления метионина в экспериментах не способствовало значительному повышению уровня SAdMe в печени и могло усилить потенциально вредное накопление метионина (D.F. Hardwick, 1970; J.D. Finkelstein, 1986). **Введение SAdMe извне позволяет быстро восполнить сложившийся дефицит SAdMe и восстановить синтез собственного.**

Как указывалось выше, SAdMe является предшественником синтеза антиоксиданта глутатиона, который препятствует окислительному повреждению клеток, в том числе при заболеваниях печени. Было продемонстрировано, что SAdMe эффективно повышает внутриклеточную концентрацию глутатиона у мышиных моделей (C. Garcia-Ruiz et al., 1995; A. Colell et al., 1997) и у пациентов с заболеванием печени (G. Vendemiale et al., 1989), благодаря чему нормализуется текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет критически важное значение для поддержания жизнеспособности гепатоцитов.

SAdMe модулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами: в экспериментах получены данные о том, что SAdMe угнетает продукцию TNF и индуцирует синтез IL-10 (H. Nevia et al., 2004; Z. Song et al., 2005).

Существуют экспериментальные данные о способности SAdMe ингибировать апоптоз нормальных гепатоцитов и индуцировать апоптотическую гибель в линиях раковых клеток, хотя причина такой избирательности до конца не изучена. **Таким образом, SAdMe может предупреждать внутрипеченочный канцерогенез** (E. Ansorena et al., 2002).

Холестаз возникает при многих заболеваниях и токсических поражениях печени и приводит к накоплению потенциально токсичных солей желчных кислот в печени и крови, что, в свою очередь, ведет к развитию окислительного стресса, гепатоцеллюлярного поражения, пролиферации желчных протоков и в конечном итоге фиброзу печени. Статус



Н.В. Харченко

метилования фосфолипидов клеточных мембран гепатоцитов имеет признанное основополагающее значение для их функционирования и целостности, в частности для работы транспортных систем желчных кислот. Будучи основным донатором метильных групп, SAdMe играет главную роль в этих процессах. Снижение уровня SAdMe способствует развитию внутрипеченочного холестаза посредством снижения активности экспортирующей помпы желчных кислот (bile salt export pump — BSEP) и нарушения целостности гепатоцитов (C.S. Lieber, 2002). Кроме того, гепатоцеллюлярное поражение при холестазе часто связано со снижением уровня глутатиона, и введение SAdMe влияет на этот механизм, эффективно предупреждая повреждение.

Учитывая физиологическую роль SAdMe в обеспечении жизнеспособности, поддержании целостности и функций, защите от повреждения гепатоцитов и доказанную на сегодняшний день взаимосвязь между способностью печени поддерживать адекватный ситуации уровень SAdMe и возникновением/прогрессированием заболеваний печени, введение SAdMe извне является предпочтительным терапевтическим решением уже при первых эпизодах заболевания.

Терапевтическое использование SAdMe при хронических заболеваниях печени

Внутрипеченочный холестаз

Внутрипеченочный холестаз — клинико-биохимический синдром, который развивается вследствие нарушения внутрипеченочной секреции и/или транспорта желчи. Он может быть вызван повреждением секреторного аппарата гепатоцитов (например, при вирусных и алкогольных гепатитах); изменениями в канальцевой мембране (в результате медикаментозного повреждения печени, например, при применении контрацептивов или антибиотиков); обструкцией внутридольковых желчных протоков, дуктопенией, генетическими дефектами в транспортных желчи.

При проведении на крысиной модели эксперимента — хирургического холестаза (лигирования желчного протока) — были выявлены такие эффекты от введения адеметионина, как уменьшение окислительного стресса и соотношения окисленного/общего глутатиона. Отсутствие доказательств снижения уровней биохимических маркеров холестаза (аланинаминотрансферазы — АЛТ, щелочной фосфатазы, билирубина) может быть связано с выбором экспериментальной модели (B.L. Copple et al., 2010).

В двух больших клинических исследованиях изучали эффекты SAdMe у пациентов с внутрипеченочным холестазом различной этиологии. Одним из первых было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Frezza и соавт. (1990) с участием 220 пациентов с внутрипеченочным холестазом при циррозе печени (68%), хроническом вирусном гепатите (26%) и

первичном билиарном циррозе (6%). Данное испытание выявило значительное снижение клинических и биохимических признаков холестаза после перорального приема адеметионина в дозе 1600 мг/сут. Упомянутое исследование также показало, что достоверно большее количество пациентов, которые получали SAmE, отметили улучшение общего самочувствия: 84% по сравнению с 29% в группе плацебо ($p < 0,01$). Эти результаты подтверждаются данными, полученными в нерандомизированном наблюдательном исследовании без контрольной группы плацебо (Fiorelli et al., 1999). У большинства пациентов имел место хронический вирусный гепатит с или без сопутствующего злоупотребления алкоголем. Примерно у 60% больных был цирроз печени на момент включения в исследование. В результате проведенной терапии более чем две трети участников отмечали значительное уменьшение симптомов зуда и усталости по аналоговому шкалам. Также наблюдалось снижение уровней маркеров холестаза в сыворотке крови.

Было проведено несколько небольших исследований, в которых также оценивали тяжесть симптомов (усталость и/или зуд) в качестве конечной точки (M. Frezza, 1990; G. Manzillo, 1992; B. Qin, 2000). Значимость SAmE в качестве средства для лечения депрессии, остеоартроза и заболеваний печени рассматривалась в систематическом обзоре Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания США (Agency for Healthcare Research and Quality) (<http://archive.ahrq.gov/clinic/tp/sametp.htm>) (M.L. Hardy et al., 2003). По результатам метаанализа четырех гетерогенных исследований, посвященных лечению внутрипеченочного холестаза смешанной этиологии, не связанного с беременностью, авторы пришли к выводу, что эффект терапии с применением SAmE превосходил таковой плацебо, при этом значительно уменьшался зуд (относительный риск 0,45; 95% CI 0,37–0,55) и снижался уровень билирубина в сыворотке крови (суммарная оценка, $p = 0,02$).

Холестаз беременных

Холестаз беременных связан с высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов, включая преждевременные роды, пассаж мекония, дистресс и гибель плода.

В рандомизированном контролируемом исследовании N. Roncaglia et al. (2004), в котором приняли участие 78 беременных с холестазом на сроках < 36 нед гестации, пациентки были распределены в три группы: получавших лечение с применением SAmE, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) или комбинированную терапию вплоть до родов. УДХК и SAmE были одинаково эффективны в улучшении симптомов зуда. Систематический обзор, проведенный в рамках Кокрановского сообщества в 2001 г. и обновленный в 2010 г., включил пять небольших рандомизированных контролируемых исследований применения SAmE в дозах 200–1000 мг/сут (в основном 800 мг/сут) при холестазе беременных, в том числе два сравнительных исследования с УДХК. Во всех исследованиях препарат в целом имел хорошую переносимость, никаких серьезных побочных явлений не отмечалось.

Алкогольная болезнь печени (АБП)

Избыточное потребление алкоголя (как правило, пороговое значение > 20 г/сут для женщин и > 30 г/сут для мужчин) сопряжено с прогрессирующим поражением печени, начиная от стеатоза до алкогольного стеатогепатита, переходящего в цирроз. Кроме прямого повреждающего действия этанола и его метаболитов на гепатоциты, в патогенезе АБП

играют роль активация свободнорадикального окисления, высвобождение провоспалительных цитокинов, множественный дефицит питательных веществ, включая витамины B_1 , B_6 , B_{12} и фолиевую кислоту, которые необходимы в том числе для нормального метаболизма метионина. Их дефицит нарушает реметилирование гомоцистеина и образование глутатиона, таким образом снижая уровень защиты от окислительного стресса. Биопсия печени пациентов с алкогольным гепатитом выявила уменьшение уровня SAmE и 50% снижение экспрессии гена MAT1A (T.D. Lee et al., 2004). Результаты доклинических исследований SAmE на животных моделях АБП свидетельствовали о том, что введение SAmE влияет на перечисленные механизмы поражения печени, снижает интенсивность стеатоза и некроза гепатоцитов. Было выявлено, что дополнительный прием SAmE повышает пониженный уровень SAmE и глутатиона у бабуинов (C.S. Lieber et al., 1990) и крыс (C. Garcia-Ruiz et al., 1995), которые получали этанол; снижает печеночный фиброгенез, возникающий после того, как крысы были подвержены воздействию четыреххлористого углерода (F. Corrales et al., 1992); восстанавливает текучесть мембран митохондрий гепатоцитов и нормализует митохондриальную переработку глутатиона у крыс, которые получали этанол (A. Colell et al., 1997); предотвращает TNF-опосредованное снижение уровня глутатиона, уменьшает интенсивность стеатоза, некроза гепатоцитов и нормализует уровень АЛТ у мышей, которые получали этанол (Z. Song et al., 2003).

В двухлетнем многоцентровом исследовании J.M. Mato et al. (1999) оценивали эффекты перорального приема SAmE у 123 пациентов с циррозом, вызванным АБП. 62 пациента (53 мужчины, 9 женщин) были распределены случайным образом в группу, в которой принимали SAmE в дозе 1200 мг/сут, 61 пациент (53 мужчины, 8 женщин) – в группу плацебо. Следует отметить, что примерно четверть пациентов также страдали хроническим вирусным гепатитом. Частота комбинированной конечной точки, которая включала общую смертность, трансплантацию печени, осложнения заболевания и изменения биохимических показателей, не отличалась между группами ($p = 0,077$). Однако после исключения из анализа пациентов с декомпенсированным циррозом (оценка по шкале Чайлд-Пью С), различия достигали статистической достоверности: 29% в группе плацебо по сравнению с 12% в группе SAmE ($p = 0,025$). Результаты свидетельствуют о потенциальном положительном эффекте SAmE у пациентов с АБП.

Таким образом, существуют четкие доказательства положительных эффектов SAmE при АБП по результатам исследований.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

НАЖБП представляет собой спектр последовательно развивающихся состояний – стеатоза, стеатогепатита и цирроза печени – при отсутствии злоупотребления алкоголем и признана наиболее распространенной причиной нарушения функции печени в большинстве стран с развитой экономикой. Возникновение НАЖБП тесно связано с наличием избыточной массы тела, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и резистентности к инсулину. Также много точек пересечения в патогенезе НАЖБП и АБП. При обоих заболеваниях стеатоз печени развивается вследствие дисбаланса между поступлением/синтезом и выведением/катаболизмом свободных жирных кислот (СЖК). Стеатоз – это адаптивный ответ, посредством которого потенциально липотоксичные СЖК

превращаются в относительно стабильные запасы триглицеридов. Когда гепатоциты переполняются триглицеридами, развивается стеатогепатит, причинами которого являются окислительный стресс, возникающий во время окисления β - и ω -жирных кислот, прямая липотоксичность и активация провоспалительных цитокинов. Последующее клеточное повреждение вызывает комбинацию иммуноопосредованных реакций, некротического и апоптотического путей гибели гепатоцитов, которые завершаются фиброзом печени.

SAmE может оказывать влияние на патогенез НАЖБП как предшественник глутатиона и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, необходимого для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и экспорта триглицеридов из гепатоцитов.

Длительный пищевой рацион с дефицитом продуктов, богатых метионином и холином, приводил к снижению уровня SAmE и развитию стеатогепатита у грызунов (M. Wortham et al., 2008). У мышей без гена MAT1A, которые не способны синтезировать SAmE, наблюдалось уменьшение мобилизации триглицеридов для синтеза ЛПОНП и сокращение синтеза фосфатидилхолина. Исследования механизмов, которые лежат в основе данных наблюдений, свидетельствуют о том, что даже до того, как наличие НАЖБП подтверждается гистологически, существует мощный эффект влияния снижения уровня MAT1A на процессирование липидов. Кроме того, ученые пришли к выводу, что применение SAmE в течение 7 дней было достаточным для восполнения дефицита структуры ЛПОНП и свойств секретлируемых липопротеинов (A. Sano et al., 2011).

В недавнем проведенном исследовании у людей была сделана попытка определить степень, до которой метаболизм метионина и SAmE влияют на патогенез НАЖБП у человека [98]. При исследовании когорты, в которую вошли 15 пациентов с подтвержденным при помощи биопсии НАЖБП и 19 здоровых участников контрольной группы, авторы установили, что скорость реметилирования гомоцистеина и скорость трансметилирования метионина значительно снижались при НАЖБП, в связи с чем пришли к выводу, что это вызвано инактивацией MAT1/III из-за повышенного окислительного стресса (S.C. Kalhan et al., 2011).

Таким образом, результаты доклинических исследований подтверждают важную роль SAmE в прекращении прогрессирования НАЖБП.

Вирусные гепатиты

В некоторые исследования, упомянутые в этом обзоре, включали пациентов с вирусными гепатитами, что указывает на возможную эффективность SAmE при внутрипеченочном холестазе вирусной этиологии. Наибольший интерес представляют недавние исследования, в которых продемонстрировано, что SAmE может быть эффективной дополнительной терапией хронического гепатита С (HCV).

Стандартом лечения HCV на сегодняшний день остается комбинация пегилированного интерферона α (pegIFN α) и рибавирина, однако частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО), который является общепринятым критерием излечения, остается низкой, особенно у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1. Влияние вируса HCV на внутриклеточные механизмы реализации противовирусного эффекта IFN α через сигнальный путь Jak-STAT, возможно, является фактором, который лежит в основе терапевтических неудач. В экспериментах установлено, что SAmE и бетаин

восстанавливают метилирование активатора транскрипции STAT1 и потенцируют сигнальный путь IFN α , усиливая таким образом способность IFN α блокировать репликацию вируса (F.H. Duong et al., 2006). С целью изучения эффективности SAmE и бетаина в дополнение к терапии pegIFN α и рибавирином у больных, которые не ответили на предыдущее лечение, было проведено пилотное открытое клиническое исследование (M. Filipowicz et al., 2010). В этом исследовании из 29 больных вирусным гепатитом С, которые ранее не ответили на терапию pegIFN α и рибавирином, у 17 (59%) пациентов был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО) при назначении pegIFN α и рибавирина в комбинации с SAmE (1200 мг/сут) и бетаином (6 г/сут), хотя на достижение УВО эта комбинация не повлияла.

В другом исследовании (J.J. Feld et al., 2011) с участием 24 пациентов с HCV генотипа 1, которые не ответили на предыдущую противовирусную терапию, добавление SAmE к стандартной комбинации pegIFN α + рибавирин ассоциировалось с улучшенной вирусной кинетикой и более высокими уровнями раннего и продолжительного вирусного клиренса. Данный эффект связывали со значительно более высокой экспрессией интерферон-стимулирующих генов (ISG) в мононуклеарных клетках периферической крови, а также снова было продемонстрировано, что SAmE повышает индукцию ISG и противовирусное действие интерферона посредством повышения метилирования STAT1 in vitro. Авторы заключили, что SAmE является первым интерферонсенситизирующим препаратом с эффективностью in vivo и может быть полезным добавлением к противовирусной терапии HCV, однако данные эффекты необходимо подтвердить в больших РКИ.

В исследовании in vitro канцерогенных эффектов вируса гепатита В (HBV) было показано, что уровень протеина Х вируса HBV (HBx) в цитоплазме гепатоцитов четко коррелировал с экспрессией MAT2A в образцах гепатоцеллюлярной карциномы. HBx снижал уровень экспрессии гена MAT1A и, соответственно, синтез SAmE, одновременно активируя экспрессию MAT2A дозозависимым образом посредством связывания ядерного фактора NF- κ B и CREB с промотором гена MAT2A. Кроме того, HBx и/или избыточная экспрессия MAT2A могли ингибировать апоптоз в клетках опухоли (Q. Liu et al., 2011). Несмотря на отсутствие клинических исследований, эти данные служат биологическим логическим обоснованием для применения SAmE с целью предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы при вирусном гепатите В.

Выводы и перспективы

В заключение следует отметить наличие убедительных доказательств того, что SAmE играет важную физиологическую роль в обеспечении целостности, жизнеспособности гепатоцитов и предупреждает их повреждение, а также что заболевания печени разной этиологии и их прогрессирование связаны со способностью этого органа синтезировать SAmE адекватно ситуации. Несмотря на то что SAmE в основном назначают для лечения внутрипеченочного холестаза и при циррозе печени, а также холестазе у беременных, он обладает значительными клиническими преимуществами на ранних стадиях других хронических заболеваний печени, так как влияет на многие патофизиологические процессы: окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз, злокачественную трансформацию, чувствительность вирусов к интерферону.

І.А. Коруля, к.м.н., І.С. Марухно, к.м.н., О.М. Герасименко, к.м.н.,
кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Проблеми діагностики та лікування пацієнтів з хронічним гастритом

Хронічний гастрит (ХГ) відноситься до найбільш розповсюджених захворювань органів травлення. У структурі захворювань органів травлення на ХГ припадає 50%, усіх захворювань шлунка – 85%. Від 50 до 80% дорослого населення страждають від цієї недуги. Однак достовірність оцінки поширеності захворювання обмежена об'єктивними труднощами його діагностики.

Термінологія та класифікація

Наприкінці ХХ сторіччя визначення «хронічний гастрит» майже зникло із зарубіжної гастроентерології як клінічний діагноз. За кордоном цим діагнозом користуються тільки морфологи для характеристики вираженості структурних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) та їх прогресування. Клініцисти у своїх роботах за наявності у пацієнта клінічних симптомів застосовують термін «функціональна диспепсія», незважаючи на наявність у них ендоскопічних та гістологічно підтверджених ознак ХГ.

Згідно з сучасними уявленнями ХГ — це група хронічних захворювань, що морфологічно характеризуються запальними та дистрофічними процесами в СОШ, її прогресуючою атрофією, функціональною та структурною перебудовою. При ХГ виникають порушення секреторної, моторної та інкреторної функцій шлунка.

 На сьогодні вважається, що ХГ не має ніякого клінічного еквівалента, тобто наявність і вираженість запального процесу СОШ не визначають наявність у хворого клінічних симптомів.

Симптоми диспепсії, які можуть бути присутніми у пацієнта, пов'язують із наявністю вісцеральної гіперчутливості,

порушеннями шлункової секреції та гастродуоденальної моторики.

Ні одна із сучасних класифікацій ХГ (Сіднейська, 1990; Х'юстонська, 1994; класифікація OLGА, 2008) не містять розділу, який стосується оцінки клінічних проявів даного захворювання.

У наш час більшість гастроентерологів користуються Х'юстонським переглядом Сіднейської класифікації, згідно з якою виділяють такі варіанти ХГ:

— неатрофічний гастрит (синоніми: асоційований з *Helicobacter pylori* (Hр), поверхневий, дифузний антральний, інтерстиціальний, гіперсекреторний, тип В);

- атрофічний гастрит, який може бути аутоімунним (синоніми: тип А, дифузний тіла шлунка, асоційований з перніціозною анемією);

— мультифокальний (асоційований з Нр).

До особливих форм ХГ відносяться хімічний (синоніми: реактивний рефлюксогастрит, тип С), радіаційний, лімфоцитарний (синоніми: варіоліформний, асоційований з целиакією), неінфекційний гранульоматозний, еозинофільний (синоніми: алергічний) та інші інфекційні форми ХГ, які викликані різними мікроорганізмами, за виключенням Нр.

2008 року була запропонована система визначення ступеня ХГ (вираженості сумарної запальної інфільтрації СОШ нейтрофілами й мононуклеарними клітинами) та стадії захворювання (вираженості атрофічних змін слизової оболонки), що отримала назву OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), використання якої дозволяє краще відобразити динаміку запальних та атрофічних змін. При цьому ступінь запальних змін відображає ризик розвитку атрофії. Стадія атрофії дозволяє оцінити ризик розвитку раку шлунка, який визначається вираженістю та розповсюдженістю атрофії. Запропонована система має велике прикладне значення, оскільки вона дає змогу лікарю оцінити ефективність лікування, що проводиться, та визначитись із прогнозом захворювання.

Етіологія та патогенез

Виникнення та прогресування ХГ зумовлено поєднаною дією на СОШ багатьох факторів, найбільш значущими з яких є інфікування Нр; тривалий прийом препаратів, що подразнюють СОШ (у першу чергу нестероїдні протизапальні засоби (НПЗ) та ацетилсаліцилова кислота); дуоденогастральний рефлюкс (ДГР).

Етіопатогенетична роль Нр у розвитку ХГ на сьогодні не викликає сумнівів. Нр може персистувати в СОШ багато років, іноді все життя, викликаючи специфічний запальний процес, на тлі якого знижується резистентність СОШ до агресивних факторів шлунка. У більшості пацієнтів з часом інфекція з антрального відділу розповсюджується в тіло шлунка, зумовлюючи розвиток хронічного пангастриту, який у разі прогресування захворювання може призводити до атрофії та кишкової метаболізії.

Однією з причин пошкодження СОШ є негативний вплив на неї НПЗЗ, що пояснюється блокадою продукції цитопротекторних простагндоїдів, опосередкованих циклооксигеназою 1 типу (ЦОГ-1), таких як простагландин E2 та простаглілін. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 викликають менш виражені гастродуоденальні ураження, ніж неселективні НПЗЗ, які пригнічують і ЦОГ-1, і ЦОГ-2, однак повністю проблему гастротоксичності не вирішують.

ДГР, клінічними проявами якого можуть бути біль у епігастрії або відчуття дискомфорту, відрижка повітрям, гіркий присмак у роті, є важливою клінічною проблемою. У цілому наявність ДГР визначається у 70% пацієнтів з диспепсичними скаргами. У розвитку ДГР значну роль відіграють порушення антроподенальної координації та стан воротаря, які розглядаються у взаємозв'язку зі станом нитрергічної регуляції та дисбалансом гастроінтестинальних гормонів. За наявності ДГР патогенетичне значення мають такі чинники: пошкоджуюча дія панкреатичних ферментів (трипсина), жовчних кислот (лізолецитину) на СОШ, що призводить до руйнування захисного муцинового бар'єру СОШ; зворотна дифузія водневих іонів у підслизовий шар шлунка; пошкодження жовчаними кислотами рефлюктату мембран клітин епітелію, внаслідок чого клітини стають більш чутливими до факторів агресії – соляної кислоти, пепсину, Нр.



І.А. Коруля

Виявлено взаємозв'язок структурної перебудови шлункового слизу з умістом жовчних кислот у шлунку. За даними деяких досліджень, ДГР асоціюється зі структурною перебудовою СОШ та розвитком кишкової метаплазії, більш високим ступенем колонізації тіла шлунка Нр. За даними російських вчених, на тлі ДГР частіше виявляються ознаки атрального гастриту та ерозивних змін.

Діагностика

На превеликий жаль, правильне встановлення діагнозу «хронічний гастрит» на сьогодні в нашій країні залишається досить тяжким завданням для лікаря, що пов'язано з певними труднощами як з боку пацієнта, так і з боку лікувально-профілактичних установ.

Запідозрити наявність у пацієнта ХГ можна при проведенні ендоскопічного дослідження, під час якого при поверхневому гастриті виявляються набряк та гіперемія СОШ, а при атрофічних змінах – її блідість та витончення.

Однак верифікація діагнозу ХГ можлива лише при гістологічному дослідженні. Відповідно до сучасних вимог для правильної оцінки стану СОШ необхідно взяти мінімум п'ять біопатів: з антрального відділу на відстані 2-3 см від ворота-ря по великій та малій кривизні (2 біопати), з тіла шлунка на відстані 8 см від кардії по великій кривизні та на 4 см проксимальніше кута шлунка по малій кривизні (2 біопати) та з кута шлунка (1 біопат). Щоб уникнути хибних висновків, пов'язаних із здатністю запального інфільтрату розсувати залози та створювати помилкову картину атрофії, у деяких випадках біопсію з наступним гістологічним дослідженням доводиться виконувати повторно, після проведення відповідного лікування.

До неінвазивних методів діагностики атрофічних змін слизової оболонки фундального та антрального відділів шлунка, доступних на сьогодні, відноситься визначення сироваткових маркерів: гастрину-17, пепсиногену I і II та антитіл IgG до *H. pylori* (метод «гастропанель»). Гастрин-17 продукується G-клітинами антрального відділу шлунка, при атрофії в цьому відділі рівень гастрину знижується та становить <5 пмоль/л. У випадку атрофічного гастриту тіла шлунка при відсутності атрофії в антрумі вміст гастрину-17 зростає (>10 пмоль/л) шляхом включення механізму негативного зворотного зв'язку регуляції кислотопродукції через гастрин. При атрофії тіла шлунка знижується рівень сироваткового пепсиногену-I (<25 мкг/л), який продукується головними клітинами тіла шлунка. Пепсиноген II продукується в усіх відділах шлунка та у дванадцятипалій кишці (ДПК) і при атрофічному гастриті тіла шлунка знижується співвідношення пепсиноген I / пепсиноген II. Підвищення рівня антитіл IgG до *H. pylori* (38 EIU та більше) свідчить про наявність хелікобактерної інфекції. Серологічна діагностика ХГ інтегративно відображає стан СОШ і фактично дозволяє здійснювати



неінвазивну скринінгову діагностику атрофічного гастриту. Надалі пацієнтам з ознаками атрофії за серологічними даними слід провести ендоскопію з гастробіопсією для верифікації патології та отримання детальної гістологічної характеристики.

Обов'язковим методом дослідження є визначення одного з найвагоміших етіологічних чинників розвитку ХГ — інфекції Нр.

Порушення моторики виявляються у 18-50% пацієнтів з ендоскопічними ознаками ХГ. Клінічно порушення рухової активності шлунка та ДПК можуть проявлятися появою диспепсичних симптомів, а саме відчуттям переповнення після їди, відчуттям швидкого насичення, відрижкою, гірким присмаком у роті, нудотою, іноді — блюванням. Для діагностики порушень моторно-евакуаторної функції шлунка використовують низку методів: рентгенологічне дослідження шлунка та ДПК, балонно-кімографічний метод, метод електрогастрографії, МРТ та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, метод сцинтиграфії (золотий стандарт дослідження характеру евакуації їжі із шлунка) та ін. Усі ці методи, хоча і є достатньо чутливими та специфічними, мають значні обмеження для широкого застосування, пов'язані переважно з необхідністю використання спеціального обладнання та високою вартістю процедур.

Серед неінвазивних методів діагностики порушень рухової функції шлунка та ДПК слід виділити ультразвуковий метод діагностики та дихальний тест з використанням октаноевої кислоти.

Ультразвуковий метод діагностики моторно-евакуаторних порушень гастроудоденального відділу дозволяє дослідити функцію шлунка в реальному часі. Перевагами указанного методу поряд з неінвазивністю є широка доступність та відсутність променевого навантаження. Ультразвукове дослідження дозволяє визначити рухову активність стінок шлунка, антроудоденальну координацію, швидкість евакуації, наявність ДГР. Параметри моторно-евакуаторної функції вивчаються на тлі прийому рідини. Затримка евакуації рідини є першою ознакою уповільнення шлункової евакуації.

Дихальний тест з використанням октаноевої кислоти, міченої ізотопом ^{13}C , використовується для оцінки евакуації зі шлунка твердої їжі. ^{13}C -октаноева кислота всмоктується в ДПК, метаболізується в печінці, після чого вуглекислий газ виділяється з повітрям, що видихається; ізотоп, що міститься в ньому, визначається за допомогою мас-спектрометрії або інфрачервоної лазерної спектрометрії. Цей метод зручний для практичного використання, не супроводжується променевим навантаженням, може використовуватися у дітей та вагітних жінок. Його результати співставні з даними сцинтиграфії. Однак точність результатів дихального тесту певною мірою залежить від вихідної функції печінки та підшлункової залози, а також від стану гемодинаміки та функції легень.

Післяходи до лікування

Чи треба лікувати пацієнта, якому встановлено діагноз «хронічний гастрит», який на сьогодні є виключно морфологічним діагнозом? Відповідь на це питання однозначна — так. По-перше, епідеміологічні дані вказують на безумовний зв'язок ХГ із раком шлунка. Ризик виникнення раку шлунка вище у пацієнтів з тяжким атрофічним гастритом. У випадку мультифокальної атрофії ризик виникнення раку шлунка підвищений в 90 разів порівняно із загальною популяцією. По-друге, пацієнт може мати певні диспепсичні скарги, пов'язані з порушенням шлункової

секреції, гастродуоденальної моторики та вісцеральною гіперчутливістю, які лікар не може ігнорувати.

Основною метою лікування пацієнта з ХГ є попередження розвитку передракових змін СОШ — кишкової метаплазії та дисплазії. Мета лікування — ліквідація симптомів диспепсії та/або хронічного запалення слизової оболонки диктує тактику лікування та вибір лікарських засобів.

За наявності у пацієнта Нр-інфекції необхідне проведення ерадикаційної терапії однією із схем, рекомендованих Маастрихтським консенсусом IV (2010). Оптимальним терміном проведення ерадикації є період до розвитку атрофії та кишкової метаплазії СОШ (на стадії неатрофічного гастриту). Проведено дослідження, які показали, що ерадикація Нр попереджає розвиток раку шлунка тільки в групах низького ризику, встановленого за системою OLGA. Тому ерадикацію Нр слід проводити на більш ранніх стадіях, від чого залежить прогноз захворювання. При атрофічному ХГ проведення антихелікобактерної терапії є обов'язковим. Ерадикація Нр здатна перешкоджати розвитку раку шлунка шляхом попередження прогресування передракових змін СОШ. Метааналіз 12 досліджень за участю 2658 пацієнтів показав, що ерадикація Нр при атрофії вірогідно поліпшує стан слизової оболонки тіла шлунка.

За наявності V_{12} -дефіцитної анемії необхідно проводити своєчасне лікування такого стану.

Якщо у пацієнта спостерігаються диспепсичні прояви, показано призначення антисекреторних препаратів (інгібіторів протонної помпи, блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну), засобів із гастропротекторним ефектом (мізопростол, сукральфат, препарати вісмуту), прокінетиків.

Прокінетики є препаратами вибору при порушеннях моторно-евакуаторної функції шлунка та ДПК (уповільненої шлункової евакуації та ДГР). При ДГР разом з прокінетиками призначаються препарати урсодезоксихолевої кислоти, ефект яких пояснюється витісненням із ентерогепатичної циркуляції більш токсичних первинних та вторинних жовчних кислот.

Найбільш вивченим, ефективним та доступним для широкого застосування лікарським засобом з групи прокінетиків на сьогодні є домперидон (оригінальний препарат Мотиліум®, заявник ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна») — антагоніст допамінових рецепторів з периферичною дією, який у мінімальній концентрації проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Клінічні дослідження показали, що застосування домперидону підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, поліпшує антроудоденальну моторику та прискорює вивільнення шлунка.

Домперидон доступний для медичного застосування в 58 країнах світу, в тому числі в США. Ефективність препарату для корекції моторно-евакуаторних порушень підтверджено результатами чисельних клінічних досліджень.

Наш власний досвід застосування препарату Мотиліум® у дозі 1 таблетка 3-4 рази на добу у пацієнтів із ХГ за наявності порушень моторно-евакуаторної функції шлунка та ДПК свідчить про ефективність даного лікарського засобу, доказом чого є зменшення або повне зникнення диспепсичних скарг (відчуття переповнення після їди, відчуття швидкого насичення, відрижки, нудоти) та результати ^{13}C -октаноевого дихального тесту.

Список літератури знаходиться в редакції.

Этимилогические термины в гастроэнтерологии

Болезнь и синдром Кароли

Болезнь Кароли впервые описана французским врачом J. Caroli в 1958 г. [1]. Это редкое (менее 1 случая на 100 тыс. населения) наследственное заболевание, которое характеризуется кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков. В МКБ-10 эта патология имеет шифр Q44.5. Истинная, или изолированная, болезнь Кароли, при которой на ограниченном протяжении мешкообразно расширены только крупные внутрипеченочные желчные протоки (левый и правый, сегментарные), диагностируется крайне редко и считается спорадическим вариантом кист холедоха. В педиатрической практике более известен синдром Кароли, при котором патологические изменения билиарного тракта начинаются во внутриутробном периоде с мелких желчных протоков и ассоциируются с врожденным фиброзом печени. Синдром Кароли можно диагностировать сразу после рождения ребенка. Описаны случаи пренатальной диагностики по данным ультразвукового исследования: поражение желчных протоков может быть диффузным или локализованным преимущественно в одной из долей печени, чаще левой; характерно наличие врожденных признаков портальной гипертензии (спленомегалии, варикозного расширения вен пищевода). Синдром Кароли ассоциирован с мутацией гена PKHD1 и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Поскольку мутация PKHD1 также является причиной аутосомно-рецессивной поликистозной почечной болезни (АРППБ), которая характеризуется наличием множественных кист во всех сегментах почек, синдром Кароли предположительно является частью спектра фенотипов АРППБ [2].

Клиника и диагностика

Болезнь и синдром Кароли могут манифестировать как в новорожденном периоде, так и во взрослом возрасте. Основные клинические проявления болезни и синдрома Кароли — боль в правом подреберье, увеличение размеров печени, желтуха и кожный зуд — обусловлены преимущественно экстрагепатальным внутрипеченочным холестазом и вторичным холелитиазом. Холестаз сопровождается повышением уровня γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и активности щелочной фосфатазы более чем в 3 раза. Прогрессирующий стаз желчи может приводить к рецидивирующему холангиту и сепсису, а также увеличивать риск развития холангиокарциномы. У пациентов с синдромом Кароли

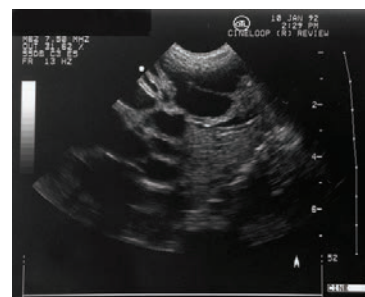


Рис. Ультразвуковое исследование печени новорожденного с синдромом Кароли. Множественные кистообразные расширения внутрипеченочных желчных протоков

с врожденным фиброзом печени часто возникают осложнения портальной гипертензии: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и мелена, а в терминальных стадиях развивается цирроз с асцитом и печеночной энцефалопатией. Поскольку синдром Кароли часто сочетается с АРППБ, у пациентов могут обнаруживаться поликистоз почек, интерстициальный фиброз, почечная недостаточность [2].

Заподозрить у больного синдром Кароли помогают сведения семейного анамнеза: наличие у родственников похожих заболеваний печени и почек. Характерные патологические изменения билиарного тракта печени можно визуализировать при ультразвуковом исследовании (рис.). Подтвердить диагноз позволяют данные компьютерной томографии, холангиографии и генетического тестирования. Поскольку при болезни и синдроме Кароли примерно в 100 раз повышается риск развития холангиокарциномы, показано скрининговое определение опухолевых биомаркеров (CA19-9, CEA).

Лечение

Специфического лечения не существует. Назначение патогенетической терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты может способствовать уменьшению выраженности холестаза и предотвращению образования конкрементов в желчных путях. Антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, включающего анаэробную флору, показана при эпизодах обострения холангита с лихорадкой.

Хирургическое лечение показано при рецидивирующем или рефрактерном к медикаментозной терапии холангите, а также при наличии конкрементов, препятствующих оттоку желчи. После извлечения камней, обтурирующих желчные протоки, может быть выполнена гепатоеюностомия или установка внешнего дренажа для эвакуации желчи. При локализованных формах болезни/синдрома Кароли (в пределах одной доли печени или части доли) в качестве радикального метода проводят лобэктомию, что также снижает риск развития холангиокарциномы у таких больных [3]. При тяжелом рецидивирующем холангите, печеночной недостаточности или злокачественной трансформации методом выбора является трансплантация печени [4, 5].

Литература

1. Caroli J., Couinaud C., Soupault R., Porcher P., Eteve J. A new disease, undoubtedly congenital, of the bile ducts: unilobar cystic dilation of the hepatic ducts / La semaine des hopitaux: organe fonde par l'Association enseignement medical des hopitaux de Paris. — 1958. — 34 (8/2). — 496-502/SP.
2. Nakanuma Y., Harada K., Sato Y., Ikeda H. Recent progress in the etiology of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia // Histol Histopathol. — Feb 2010. — 25 (2). — P. 223-35.
3. Bockhorn M., Malago M., Lang H. et al. The role of surgery in Caroli's disease // J Am Coll Surg. — Jun 2006. — 202 (6). — 928-32.
4. Murray K.F., Carithers R.L. Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation // Hepatology. — Jun 2005. — 41 (6). — 1407-32.
5. Millwala F., Segev D.L., Thuluvath P.J. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation // Liver Transpl. — Jan 2008. — 14 (1). — 11-7.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Панкреатология в Украине: итоги года и ближайшие перспективы развития

Частота заболеваний органов пищеварения, в том числе поджелудочной железы, в Украине неуклонно растет. Что этому предшествует и как обстоят дела в других странах, а также что нового происходит в современной панкреатологии, рассказала заведующая кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, президент Украинского Клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц.

? Наталья Борисовна, чем знаменателен был для гастроэнтерологов ушедший 2013 год?

— Если говорить о мировых достижениях, то очень важным мероприятием по своей значимости была осенняя Европейская гастроэнтерологическая конференция в г. Берлине (Германия). На этом конгрессе ежегодно подводятся итоги всех научных исследований за двенадцать месяцев. Для меня весьма познавательными были доклады коллег, которые освещали новые подходы к лечению заболеваний печени, пищевода, желудка, поджелудочной железы. В ходе работы секций были представлены современные возможности противовирусной, антифибротической терапии заболеваний печени. Бичом нашего времени является ожирение, и естественно, у этой категории больных страдают органы пищеварения, поэтому нередко у пациентов развивается неалкогольный стеатогепатит. В его основе фактически лежат два механизма: жировой гепатоз и хронический гепатит, которые нарушают участие печени в обмене веществ, сохранении гомеостаза. Как хронический гепатит, так и жировой гепатоз постепенно приводят к нарушению функций печени, обмена веществ. А так как комплекс нарушений затрагивает основные системы жизнеобеспечения и повышает кардиологический риск, то вызванные в организме заболевания называют грозным именем «смертельный квартет». Поскольку я большую часть жизни занимаюсь лечением патологии поджелудочной железы, то все доклады на эту тему слушала с особым интересом. Зарубежные коллеги делились опытом борьбы с острым, хроническим панкреатитом, много внимания уделялось раковым образованиям. К сожалению, на сегодняшний момент пока не приходится говорить о больших успехах в этой области. В ходе работы конгресса я была включена в группу европейских экспертов по диагностике и лечению хронического панкреатита. Для меня это, безусловно, является очень почетной миссией, поскольку я — единственный представитель СНГ в этой группе. На встрече экспертов в Берлине ко мне присоединился главный диетолог Украины, кандидат медицинских наук О.В. Швеиц из Киева. В странах постсоветского пространства много светлых голов, но, к сожалению, нет возможностей проводить широкомасштабные исследования. Поэтому большой редкостью считается включение профессора из СНГ в какие-то европейские группы. Более того, в июне 2016 г. впервые члены Европейского Клуба панкреатологов соберутся в г. Киеве под эгидой Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Украинского Клуба панкреатологов. Само по себе событие показательно тем, что весьма консервативная европейская организация (которая существует уже более пятидесяти лет), включающая панкреатологов различных специальностей (гастроэнтерологов, хирургов, онкологов и др.), пошла на контакт с нами. Честно скажу: до сих пор еще нахожусь под большим впечатлением от того, что нам это удалось сделать, поскольку за всю многолетнюю историю такое мероприятие всего лишь дважды проходило в странах Восточной Европы — в Польше и Венгрии. В проведении этого мероприятия я рассчитываю на поддержку своего университета и всех украинских коллег. Нам предстоит не только рассказать о своей профессиональной работе, но и на должном уровне представить Украину, ее историю, культуру, традиции. Ведь многие участники в нашу страну приедут впервые.

? На чем была сфокусирована Ваша работа в Европейской группе экспертов?

— Перед началом конгресса мы целый день совещались по диагностике и лечению хронического панкреатита, разрабатывали европейские рекомендации. Надо сказать, что работа в этой группе началась для меня прошлым летом в г. Цюрихе (Швейцария), где 26-29 июня состоялась очередная, 45-я, встреча Европейского Клуба панкреатологов, в рамках которой были представлены более 300 устных и постерных докладов. В мероприятии принимали

участие 15 врачей из Украины. Высказываю свое мнение не только с научной позиции, но и с точки зрения практического врача, который уже длительное время занимается этими проблемами. Очень приятно, что к моему мнению прислушиваются, поскольку зарубежные коллеги понимают, что у нас в стране ученые и практикующие врачи пусть и не быстрыми темпами, но тоже не стоят на месте и также хотят внести свою лепту в общее дело.

? Расскажите, пожалуйста, чем живет и как работает Украинский Клуб?

— Цель нашего Клуба, во-первых, заключается в том, чтобы доносить до практических врачей современную информацию, основанную на доказательствах, о диагностике и лечении различных заболеваний поджелудочной железы. Члены нашего Клуба получают европейский журнал *Pancreatology*, а также издаваемый нами на русском и украинском языках «Вестник Клуба панкреатологов». В этих печатных СМИ содержится та информация, которая важна для врача, его практики. В настоящее время в составе Клуба — более 300 членов: физиологи, химики, терапевты, семейные врачи, гастроэнтерологи, хирурги, онкологи, эндокринологи — те, кого интересует поджелудочная железа в норме и при различных патологических состояниях. Во-вторых, в состав нашей организации входят врачи не только из Украины, но и из России, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Молдовы, Туркменистана, Таджикистана, Армении, Азербайджана, Грузии. В настоящее время Украинский Клуб панкреатологов — самый многочисленный среди подобных сообществ европейских стран. Для меня очень важно, что мы с советских времен не утратили дружественных связей. В ушедшем году в Донецком национальном медицинском университете проходили практику узбекские врачи-ординаторы из Андижанского медицинского института. В г. Андижане (Узбекистан) много лет жил и работал выдающийся физиолог Геннадий Феодосиевич Коротко, сейчас он продолжает активно трудиться, несмотря на почтенный возраст, в г. Краснодаре (РФ). Этого человека до сих пор в Андижане помнят и любят, для меня же он интересен тем, что долгое время изучает физиологию именно поджелудочной железы.



Совещание по организации встречи Европейского Клуба панкреатологов в Киеве в 2016 году (июнь 2013 г., Цюрих, Швейцария)

Правительство Казахстана приглашало меня в свою страну, и я на протяжении двух недель проводила обучающий курс по панкреатологии. Мы ежегодно устраиваем две встречи Клуба, где обсуждаем новости мировой панкреатологии, наиболее сложные аспекты диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы, проводим клинические разборы, отдельно рассматриваем эффективность тех или иных препаратов.

К сожалению, сейчас наши пациенты и многие мои коллеги подвергаются массовой рекламой атаке фармпроизводителей, рассказывающих о «чудодейственных» свойствах их продукции. Я вот уже более года общаюсь в судах с одной европейской компанией, которая с телевизионной рекламой распространяет, по моему мнению, неправдивые сведения для потребителя о своем препарате. Мою фамилию без разрешения использовали для рекламы. Моя репутация очень важна для нашей семьи, ведь я являюсь представителем династии врачей, которые всегда брали на себя колоссальную ответственность за то, что они назначали больным. Я не скрываю своего мнения о неэффективных препаратах и не хочу, чтобы украинским пациентам и врачам морочили голову рекламой. Но не будем о грустном. Последнее достижение нашего профессионального сообщества — победа в жесткой конкуренции с коллегами Германии и Великобритании за право проводить очередную встречу Европейского Клуба панкреатологов в Украине.



Н.Б. Губергриц

? В конце 2013 г. на праздновании Донецким университетом 83-й годовщины со дня основания Вам была вручена премия им. Героя Украины, академика НАМН Украины, профессора Валерия Николаевича Казакова. Что для Вас означает эта награда?

— Для меня это — большая честь, а произнести на Ученом Совете актовую речь — это еще и мечта, ведь такое же право более тридцати лет назад получил мой дедушка, профессор Александр Яковлевич Губергриц. Это значит, что я в своих достижениях приблизилась к уровню человека, который всю жизнь служит для меня примером.

? Статистика неумолимо говорит о том, что во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости острым и хроническим панкреатитом. А существует ли так называемая национальная специфика приобретения вышеперечисленных заболеваний?

— После праздников, наших щедрых украинских застолий, как правило, наблюдается наплыв посетителей к гастроэнтерологу, потому что, как ни странно, из-за питания страдает главным образом не желудок и кишечник, а печень и желчный пузырь, поджелудочная железа. Органы пищеварения здорового человека способны без особого труда переварить многое. Но есть некоторые продукты, например, пряности, жирная и жареная пища, цитрусовые, кофе, шоколад, газированные напитки, алкоголь, которые заставляют органы пищеварения работать в «экстремальном режиме». До 80% всех заболеваний печени и поджелудочной железы связаны с приемом спиртных напитков. Это неудивительно, поскольку минимальной повреждающей дозой, приводящей к развитию заболеваний печени, является всего 50 граммов этанола в день при регулярном длительном приеме.

Способствует развитию заболеваний органов пищеварения и низкая культура повседневного питания. Рацион, состоящий исключительно из высококалорийной пищи, сладостей и животных жиров — одна из основных причин камнеобразования в желчном пузыре и стеатогепатита. Ограничение этих продуктов (и, соответственно, снижение массы тела) в ряде случаев может не только предотвратить обострение заболевания, но и привести к выздоровлению.

? Наталья Борисовна, Вы читаете лекции, ведете приемы, издаете книги, выполняете огромную интеллектуальную работу. Как успеваете все это совмещать?

— Прежде всего, я чувствую огромную ответственность перед памятью моих предков. Хочется быть достойной ее и ни в коем случае не уронить авторитет фамилии. Я думаю, что мне хотя бы отчасти удалось «впитать» принципиальное отношение к врачеванию, которое всегда проповедовалось в нашей семье. Мои прабабушки и прадедушки были людьми со своими непростыми характерами и разными увлечениями, но их объединяло одно — профессионализм и преданность своему делу. Вот этому я стараюсь следовать. А еще мой дедушка научил меня много работать для достижения поставленной цели. Это тоже определяет результаты научной и врачебной деятельности. Конечно, не всегда уделяю должное внимание родным, но они меня понимают, поэтому я им благодарна за их поддержку. Буквально вчера ко мне по Интернету за консультацией обратился молодой человек тридцати лет, у которого диагностировали панкреатит. Я назначила день консультации, посмотрела, госпитализировала. После этого вижу, что родственники, да и сам пациент смотрят на меня как-то странно. Спрашиваю у них: что случилось? А они мне в ответ: «Честно говоря, не ожидали, что Вы, известный профессор, сможете дать нам консультацию и взять на лечение без знакомств». Вот до чего доведены наши пациенты! Поэтому в ближайшее время необходимо возвращать доверие больных. Да и на судьбу самого врача государству тоже следовало бы обратить пристальное внимание, ведь не должен специалист работать в отделении или на приеме и думать, за какие средства он завтра будет содержать семью. Нужно начать создавать достойные условия труда, и тогда мы будем двигаться вперед в русле мировых тенденций в медицине.

Подготовила Елена Щуцкая



α -Липоевая кислота как универсальный антиоксидант-гепатопротектор: патофизиологические предпосылки и результаты исследований

В условиях глубокого реформирования системы здравоохранения растет роль врачей общей практики – семейной медицины в скрининге, диагностике и лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Остается актуальным поиск универсального и безопасного гепатопротектора для широкого применения в первичной медицинской сети. На эту роль претендует α -липоевая кислота (АЛК), которую иногда называют также тиоктовой, липоновой кислотой, витамином N, – витаминоподобное вещество с мощным антиоксидантным потенциалом и множественными метаболотропными эффектами. Результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что лекарственные препараты на основе АЛК могут быть эффективным и безопасным средством метаболической фармакотерапии при острых и хронических заболеваниях печени, в патогенезе которых важную роль играют окислительный стресс и нарушения углеводно-липидного обмена.

Физиологическая роль, метаболические и антиоксидантные эффекты АЛК

АЛК является естественным метаболитом в организме человека. Она может синтезироваться в печени *de novo* из жирных кислот и аминокислоты цистеина, но в небольших количествах, поэтому необходимо ее поступление извне, особенно при патологии печени, когда синтез эндогенной АЛК угнетается. У больных хроническими диффузными заболеваниями печени содержание свободной АЛК в плазме крови снижено в 2-3 раза, вместе с тем сохраняется достаточно высокая способность гепатоцитов использовать липоевую кислоту в качестве кофермента в окислительно-восстановительных реакциях. Также было установлено, что дефицит эндогенной АЛК сочетается с низким уровнем АТФ в плазме крови, а после проведения курса терапии АЛК содержание АТФ значительно повышалось (Логинов А.С. и соавт., 1989). Это обосновывает целесообразность назначения стандартизированных доз АЛК в виде лекарственных препаратов при заболеваниях печени.

карбамидных препаратов при заболеваниях печени. Как кофермент комплекса митохондриального АЛК участвует в регуляции углеводного и энергетического обмена клеток, является одним из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты в организме человека. АЛК и ее метаболиты принимают активное участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной, α -кетоглутаровой и других кетокислот, ингибируют глюконеогенез, кетогенез и гликолиз, стимулируют синтез белков, активируют процессы утилизации глюкозы, уменьшают инсулинорезистентность, оказывая положительное коррегирующее влияние на углеводный обмен (Goraca A. et al., 2011). **Эти свойства очень важны в терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а также неалкогольной жировой болезни печени, которая сегодня рассматривается как один из причинных факторов и одновременно маркер системных нарушений углеводно-жирового обмена.**

Известно положительное липотропное действие АЛК, обусловленное облегчением переноса ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А. АЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, снижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот, предотвращая развитие атеросклероза. **Практическое значение этих эффектов состоит в том, что АЛК может замедлять жировое перерождение печени и проявляет антиатерогенные свойства (Логинов А.С. и соавт., 1989).**

Благодаря наличию двух тиоловых групп в молекуле АЛК сама по себе служит эффективной ловушкой для свободных радикалов и регулирует другие антиоксидантные системы организма: восстанавливает витамины С и Е, повышает уровень внутриклеточного глутатиона и кофермента Q₁₀. АЛК и ее восстановленная форма дигидролипоевая кислота оказывают антиоксидантный эффект как на мембранах клеток, так и в водорастворимых средах организма. АЛК защищает липиды мембран от перекисного окисления, изучено ее защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах. На сегодняшний день установлена ключевая роль окислительного стресса в развитии митоксикаций, эндотелиальной дисфункции, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени. Поэтому антиоксидантные свойства АЛК находят точки приложения в патогенезе токсических поражений и хронических фиброзных заболеваний печени (Goraca A. et al 2011).

Таким образом, благодаря нормализации обменных процессов и восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в гепатоцитах, АЛК противодействует повреждающим воздействиям на них различных токсических веществ и провоспалительных факторов, то есть оказывает гепатопротекторное действие.

Терапевтическое применение АЛК

Для клиницистов важно представлять параметры фармакокинетики и данные о безопасности препаратов АЛК, которые на сегодня достаточно хорошо изучены. В организме АЛК представлена R-изомером, а препараты АЛК содержат рацемическую смесь R-АЛК и S-АЛК. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме 200 мг АЛК относительно внутривенного введения составляет 38% для R-формы и 28% — для S-изомера. При внутривенном введении различия концентрации в плазме R- и S-АЛК не обнаруживаются. Однократная доза 50–300 мг АЛК в таблетках полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте в течение 30–60 мин (Goraca A. et al., 2011).

Поскольку АЛК является естественным метаболитом, препараты на ее основе характеризуются широким терапевтическим спектром доз и **высокой безопасностью**. В клинических исследованиях перорально принятые дозы до 2400 мг/сут и внутривенное введение в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед не вызывали серьезных побочных эффектов (Borcea V. et al., 1999; Ghibu S. et al., 2009; Shay K.P., 2009). Длительный пероральный прием АЛК в дозе 1800 мг/сут (6 мес) также был безопасным (Ziegler D. et al., 1999).

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в Украине, является Эспа-липон производства немецкой фармацевтической компании «Эспарма». Эспа-липон представлен в форме раствора для внутривенного введения в ампулах по 600 мг (24 мл) 300 мг (12 мл), а также в таблетках по 600 мг АЛК, что позволяет проводить ступенчатую терапию и гибко дозировать препарат. Способ применения и дозировка подбираются в зависимости от патологии и степени тяжести пациента. Быстрое достижение и поддержание терапевтической концентрации АЛК обеспечивают внутривенные инфузии. Благодаря тому что Эспа-липон выпускается в ампулах с двумя дозировками, возможно гибкое использование доз 600, 900, 1200 и максимальной 1800 мг/сут. Следует помнить, что в качестве растворителя для препарата в ампулах необходимо использовать изотонический раствор натрия хлорида. Инъекционный раствор АЛК не совместим с глюкозой и раствором Рингера. Для поддерживающей терапии удобен пероральный прием препарата. Хотя при невозможности проведения пациенту внутривенных инфузий, необходимую дозировку АЛК может обеспечить пероральный прием препарата. Эта возможность особенно актуальна в практике семейных врачей. В этом случае рекомендуется следующая схема приема – по 1 таблетке 3 раза в день (таблетки по 600 мг) в течение 14-21 дня, с последующим переходом на поддерживающий режим лечения (600 мг/сут).

Сфера применения Эспа-липона в гепатологии охватывает такие распространенные и социально значимые заболевания, как неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, вирусные гепатиты, цирроз, а также промышленные и бытовые отравления, лекарственные поражения печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая проходит морфологические стадии жирового гепатоза и активного стеатогепатита, в большинстве случаев протекает в сочетании с такими патологическими состояниями, как сахарный диабет 2 типа, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, формируя картину метаболического синдрома. Для коррекции углеводно-липидного обмена в гепатоцитах и уменьшения воспалительных явлений в печени при НАЖБП патогенетически обоснована антиоксидантная терапия с применением АЛК. Положительное влияние АЛК на гликемический профиль и оксидативный статус недавно было подтверждено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных сахарным диабетом 2 типа, которые получали АЛК в дозах от 300 до 1200 мг/сут (Porasuphatana S. et al., 2012). Уровень глюкозы крови натощак, содержание гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}, а также маркеров перекисного окисления липидов, экскретируемых с мочой (изопростанов), дозозависимо уменьшались на фоне приема АЛК.

В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) назначение АЛК (300 мг/сут) в сочетании с блокатором рецепторов ангиотензина II ирбесартаном или в качестве монотерапии у пациентов с метаболическим синдромом достоверно уменьшало явления эндотелиальной дисфункции по результатам теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии, а также снижало уровни провоспалительных маркеров интерлейкина-6 и активатора плазминогена 1.

Многие исследователи отметили и клинические эффекты АЛК при заболеваниях печени. С конца 60-х годов α -липоевая кислота широко применялась при хронических гепатитах и циррозе печени в клинике факультетской терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Бондарь З.А., Подымова С.Д.). В большинстве наблюдений заметно улучшалось общее состояние больных, уменьшались проявления интоксикации, интенсивность боли в правом подреберье, размеры печени. При функциональном исследовании отмечалось снижение уровня билирубина, холестерина плазмы крови.

Таким образом, положительные эффекты АЛК в отношении углеводно-жирового метаболизма, окислительного стресса и системного воспалительного ответа обосновывают применение препарата Эспа-липон как универсального гепатопротектора у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП.

В следующем номере будут рассмотрены эффекты АЛК при алкогольной болезни печени, токсических и лекарственных поражениях, вирусных гепатитах.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

[illegible]

Обзор экспертных рекомендаций некоторых европейских

В мире издаются и обновляются множество национальных и международных консенсусных документов (руководств, рекомендаций) по лечению пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). Несмотря на то что эти руководства разрабатывались в разных странах (или международными рабочими группами) независимо, их положения базируются на анализе одних и тех же исследований; рекомендации схожи и не противоречат друг другу, хотя на практике подходы к ведению ХП часто отличаются не только в разных географических районах, но даже и в различных медицинских центрах одной страны.

Современные принципы диагностики и лечения основных проявлений ХП — болевого синдрома и экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) — рассмотрены в этом обзоре на примере таких трех документов.

1 **Диагностические и терапевтические рекомендации при хроническом воспалении ПЖ рабочей группы Национального консультанта в области гастроэнтерологии и Польского панкреатического клуба** (K. Zuk, E. Czkwianianc, M. Degowska et al., 2011).

2 **Рекомендации по диагностике и лечению ХП Испанского панкреатического клуба** (J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J.R. Aparicio et al., 2013).

3 **Систематический обзор доказательной базы и руководство по ведению пациентов с ХП совместной рабочей группы экспертов Германии, Австрии и Швейцарии** (J. Mayerle, A. Hoffmeister, J. Werner et al., 2013).

Все три консенсуса доступны на английском языке. Наиболее подробным документом является испанский. Он составлен в форме развернутых ответов на вопросы, например, «Каким образом лечить экзокринную недостаточность поджелудочной железы и как проводить мониторинг лечения?», после которых коротко сформулированы основные рекомендации. Каждому руководству присвоен уровень доказательств и класс. Интересной особенностью польского консенсуса является то, что большинство его положений принято путем голосования экспертов, результаты которого представлены после каждой рекомендации. Германско-австро-швейцарский систематический обзор и руководство являются примером скрупулезного анализа доказательной базы с лаконичными формулировками выводов и практических рекомендаций.

Диагностика

Согласно определению испанских экспертов, ХП — это воспалительное заболевание ПЖ, характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями, обычно вызывающими боль и/или безвозвратную утрату экзокринной и эндокринной функций органа, при этом ХП диагноз должен быть поставлен на основе клинических данных, результатов применения методов визуализации и/или функциональных тестов.

Инструментальные методы

В польском консенсусе указано, что обзорная рентгенография как самый доступный скрининговый метод диагностики позволяет выявить кальцификаты в проекции ПЖ. Ограничение метода вытекает из факта, что кальцификация наблюдается только у 30–40% больных ХП, а наличие кальцификатов свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе. Кальцификация также может определяться при других заболеваниях, в том числе при опухолевых и посттравматических изменениях в этой области.

Проведение традиционной ультрасонографии органов брюшной полости также рекомендуется в качестве первичного метода обследования пациентов

с подозрением на ХП (чувствительность 48–96%, специфичность 75–90%). Этот метод позволяет увидеть расширенный просвет вирсунгового протока, кальцификаты (особенно размером >5 мм), а также псевдокисты ПЖ, однако не предоставляет возможности констатировать ранние изменения.

Для верификации диагноза ХП и уточнения локализации и степени органических изменений органа польский консенсус рекомендует применять компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), эндоскопическую ультрасонографию и тонкоигольную биопсию ПЖ. Наиболее перспективным и надежным методом польские эксперты считают эндоскопическую ультрасонографию, ее чувствительность достигает 100%, а по специфичности этот метод уступает только МРХПГ. Дополняющим методом может служить эластография, но оценить ее роль в диагностике ХП пока невозможно из-за ограниченного применения и недостаточного количества исследований. Спиральная КТ высокого разрешения с четырехфазным контрастированием рекомендуется как метод выбора для дифференциальной диагностики очаговых изменений в ПЖ, но это достаточно дорогое обследование (чувствительность 56–95%, специфичность 85–100%). МРХПГ — высокоспецифичный и чувствительный неинвазивный метод диагностики, который позволяет визуализировать панкреатические протоки без контрастирования.

Испанский консенсус также акцентирует внимание врачей на том, что диагностирование ХП при помощи методов визуализации (рентгенографии, УЗИ, КТ, МРТ) основывается на оценке морфологических изменений ПЖ, которые очевидны на поздних стадиях, но с трудом определяются на ранних стадиях заболевания. Поэтому предпочтение отдается современному методу эндоскопической ультрасонографии.

Ранее в специализированных клинических центрах, которые занимаются ведением пациентов с ХП, широко применялась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Несмотря на то что ЭРХПГ традиционно считается золотым стандартом постановки морфологического диагноза, появление новых методов визуализации, таких как эндоскопическое ультразвуковое исследование и МРХПГ, перевело его в разряд второстепенных методов. Кроме того, проведение ЭРХПГ может приводить к серьезным осложнениям, поэтому в настоящее время не рекомендуется ни одним из европейских консенсусов в качестве рутинного метода обследования пациентов с ХП.

В германско-австро-швейцарском консенсусе рекомендуются такие же методы инструментальной диагностики ХП. Указано, что для диагностики аутоиммунного панкреатита (тактика лечения которого существенно отличается) могут применяться ЭРХПГ и тонкоигольная биопсия очагов воспаления ПЖ под контролем эндоскопического ультразвука.

Оценка функций ПЖ

Базируясь на концепции недостаточности как неспособности органа выполнять его физиологическую функцию и принимая во внимание известный функциональный резерв ПЖ, испанские

эксперты определяют внешнесекреторную (экзокринную) недостаточность ПЖ (ВНПЖ) исключительно как ситуацию, в которой дефицит секреции ферментов этого органа ассоциируется с неспособностью его выполнять пищеварительную функцию. В настоящее время золотым стандартом диагностики ВНПЖ считают определение коэффициента абсорбции жиров (CFA) путем количественной оценки экскреции жира в каловых массах, собранных в течение 72 последовательных часов. Однако на практике данный метод не применим, поэтому не получил широкого распространения. Дыхательный тест с использованием ¹³C-меченных триглицеридов является подходящей альтернативой CFA для определения ВНПЖ (чувствительность 91%, специфичность 91%), однако он также не получил широкого распространения. Сниженное наполнение двенадцатиперстной кишки после введения секретина во время МРХПГ может быть индикатором экзокринной недостаточности ПЖ, хотя и нормальное наполнение двенадцатиперстной кишки не исключает ее присутствие.

Оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ в отношении удобства, стоимости и чувствительности является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1. Отношение к интерпретации результатов теста у европейских экспертов разное. Испанские панкреатологи считают, что только концентрация эластазы в каловых массах ниже 50 мкг/г подтверждает присутствие ВНПЖ. В польском

консенсусе указывается, что тест на фекальную эластазу является высокочувствительным по отношению к средней и тяжелой ВНПЖ. Активность эластазы-1 <200 мкг/г свидетельствует о незначительной ВНПЖ, а значения <100 мкг/г, а тем более <50 мкг/г свидетельствуют о тяжелой ВНПЖ.

Испанские и польские консенсусы обращают внимание на проблему эндокринной недостаточности ПЖ у больных ХП. Сахарный диабет (СД) вследствие диффузного поражения ПЖ у пациентов с ХП классифицируется как диабет 3с типа и включен в раздел «другие специфические формы диабета» в этиологической классификации СД Американской диабетической ассоциацией (ADA). Для постановки диагноза рекомендуется определять концентрацию глюкозы в плазме натощак и/или гликозилированный гемоглобин (HbA1c).

Лечение

Болевого синдрома

Постоянная или периодическая абдоминальная боль — наиболее распространенное и дезадаптирующее клиническое проявление хронического панкреатита. В то же время эффективность лечения панкреатической боли на практике оставляет желать лучшего. Перед тем, как приступить к лечению болевого синдрома, связанного с ХП, испанский консенсус предписывает исключить другие возможные сопутствующие причины боли, такие как опухоли желудка или ПЖ, пептическая язва или желчнокаменная болезнь. Также строго рекомендуется устранить такие факторы риска, как употребление алкоголя и табакокурение.

Алгоритм медикаментозного купирования боли при ХП, адаптированный

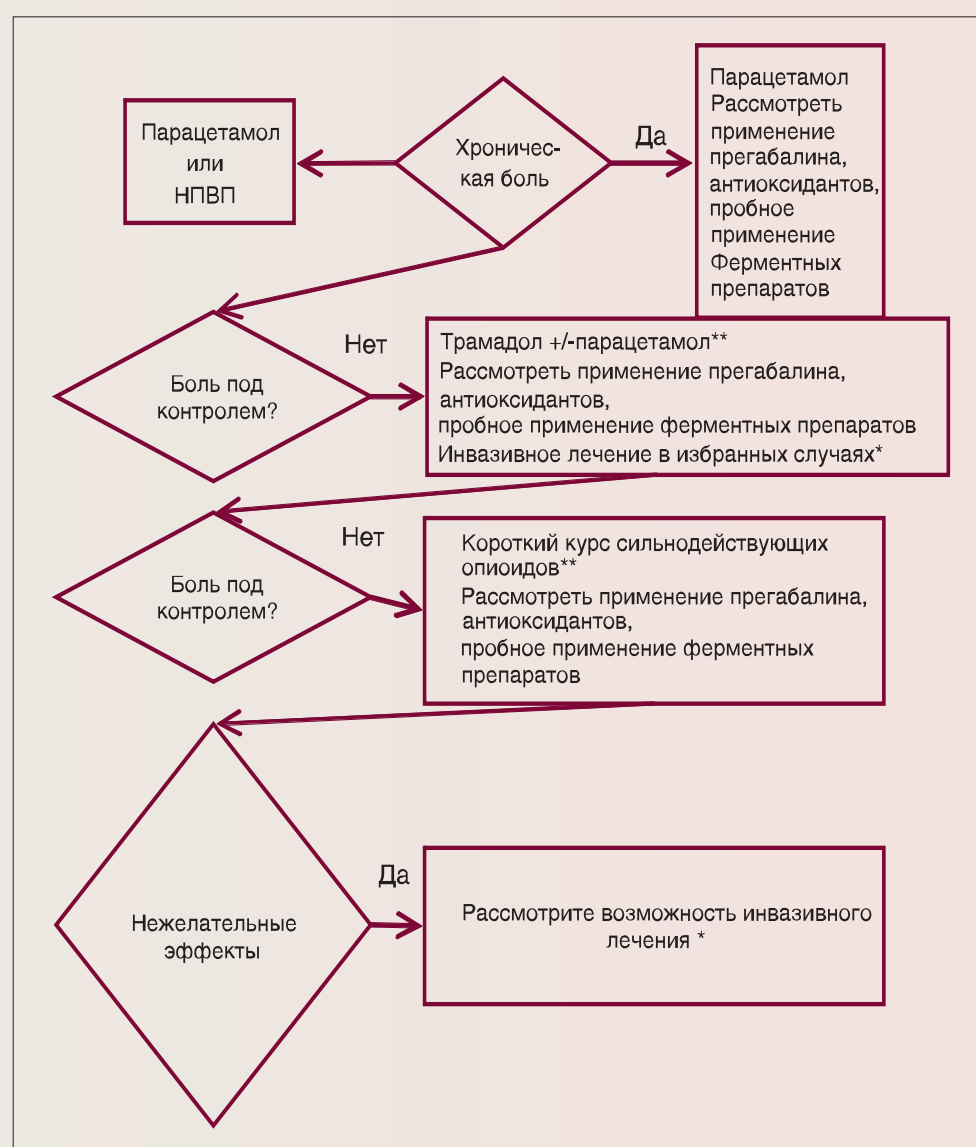


Рис. Алгоритм медикаментозного купирования боли при ХП в соответствии с испанскими рекомендациями

*Некоторым пациентам ранее инвазивное лечение может пойти на пользу, например, в случае обструктивного хронического панкреатита.

**Следует рассмотреть для пациентов с выраженностью боли от умеренной до сильной на втором или третьем шаге соответственно.

Стран по веденню больных хроническим панкреатитом

в соответствии с испанскими рекомендациями, представлен на рисунке. Первый предложенный шаг фармакологического лечения — назначение парацетамола для купирования острой и хронической боли или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая метамизол в случаях острой боли. При хронической боли в сочетании с парацетамолом можно применять антиконвульсант прегабалин, который продемонстрировал эффективность в недавних клинических исследованиях. В качестве второго шага рекомендуются трамадол или его комбинация с прегабалином. Третий шаг — сильнодействующие наркотические анальгетики, преимущественно в лекарственных формах с контролируемым высвобождением во избежание эйфорического эффекта. В случаях их неэффективности, при развитии побочных действий или применении дольше 3 мес рекомендуется рассмотреть возможность инвазивного лечения боли. Применение инвазивных (эндоскопических и хирургических) методов также следует рассматривать для пациентов с выраженностью боли от умеренной до сильной на втором или третьем шаге соответственно. У некоторых категорий пациентов (например, в случае obstructивного хронического панкреатита с вовлечением крупных протоков) раннее инвазивное лечение может быть наиболее эффективным.

Польские эксперты для лечения боли, сопровождающей ХП, также рекомендуют в первую очередь назначать НПВП или парацетамол. В ситуации необходимости применения наркотиков рекомендуется трамадол с относительно низким потенциалом приобретения зависимости и ограниченным влиянием на функционирование пищеварительного тракта. Действие трамадола можно, в случае необходимости, усилить, добавляя трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы захвата обратного серотонина.

В германо-австро-швейцарском консенсусе приведены рекомендации ВОЗ по выбору анальгетиков, которые в целом сопоставимы с другими европейскими консенсусами. В качестве препаратов выбора указаны парацетамол, метамизол, трамадол, бупренорфин, морфин, их действие также предлагается потенцировать левопромазином (фенотиазиновый нейролептик) и кломипрамином (трициклический антидепрессант).

Использование ферментных препаратов для купирования боли, связанной с ХП, остается противоречивым вопросом. Ферментная терапия может облегчать боль при ХП за счет подавления холецистокинининдуцированной гиперсекреции панкреатического сока, что приводит к уменьшению давления в протоках ПЖ, а также за счет восстановления процессов полостного пищеварения. Считается, что ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки реализуют анальгетический эффект при ХП в основном за счет содержания трипсина, который разрушает холецистокинин-рилизинг фактор и таким образом подавляет избыточную панкреатическую секрецию. Препараты, в которых пищеварительные ферменты защищены от действия желудочного сока кишечнорастворимой оболочкой, уменьшают болевые проявления ХП преимущественно за счет активности липазы и нормализации процессов пищеварения в двенадцатиперстной кишке. Однако проведенные клинические исследования противоболевого эффекта разных ферментных препаратов у больных ХП имеют методологические недостатки, а их результаты неоднородны. Несмотря

на это в испанском алгоритме пробное назначение ферментов для купирования боли рекомендуется на всех шагах, начиная с первого (вместе с парацетамолом). Польские эксперты не рекомендуют использовать ферменты предметно для купирования боли, но отмечают, что заместительную ферментную терапию все равно назначают большинству пациентов с ХП для коррекции процессов пищеварения, и за счет уменьшения диспепсических явлений может также снижаться выраженность боли.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ)

Лечение ВНПЖ базируется на заместительной терапии препаратами панкреатина для оптимизации процессов переваривания и всасывания питательных веществ. Во всех трех рассмотренных консенсусах указано, что основным критерием назначения ферментов является стеаторея — патологическая экскреция более 15 г/сут жира с калом. Однако на практике определить этот показатель сложно, кроме того, жировая диарея появляется не у всех больных ВНПЖ. Поэтому ферменты должны быть назначены также всем пациентам с потерей массы тела или другими клиническими или лабораторными признаками недостаточности питания. Заместительная ферментная терапия улучшает пищеварение и всасывание питательных веществ и ассоциируется со значительным повышением качества жизни пациентов с ХП.

В испанском консенсусе отмечено: «Среди ферментных препаратов, имеющих в продаже, только минимикросферы, или микросферы с энтеросолюбильным покрытием, показали достаточную терапевтическую эффективность для лечения ВНПЖ, связанной с ХП, в рандомизированных двойных слепых исследованиях». Аналогична рекомендация польских экспертов: «Следует применять препараты ферментов поджелудочной железы в форме капсул, усваиваемых в кишечнике, содержащих чувствительные к pH среды минимикросферы с высокой концентрацией липазы».

Рекомендации относительно дозирования ферментов несколько отличаются.

Согласно польским рекомендациям доза рассчитывается по липазе и должна быть адаптирована к степени нутритивного дефицита и содержанию жиров в пищевом рационе пациента. Рекомендованная Европейской фармакопеей доза липазы составляет от 25 тыс. до 40 тыс. единиц на один прием пищи и может быть безопасно увеличена до максимум 80 тыс. единиц липазы на один прием пищи. Указано, что, по данным клинических исследований, усредненная доза 40 тыс. единиц липазы на один прием пищи в течение годового периода сопровождается значительным приростом массы тела и нормализацией усвоения жиров у большинства пациентов с ВНПЖ.

Испанские эксперты отмечают, что клинической эффективности можно достичь при минимальной дозе ферментов 40–50 тыс. единиц липазы с каждым основным приемом пищи и при половине этой дозы (20–25 тыс.) с утренними или полуденными перекусами.

В германо-австро-швейцарском консенсусе рекомендуются дозы 20–40 тыс. единиц липазы на основной прием пищи и 10–20 тыс. единиц — на перекусы.

Все эксперты сходятся во мнении, что для повышения эффективности заместительной ферментной терапии препараты панкреатина следует принимать во время или сразу после еды. Подавление кислотной секреции желудка при помощи

ингибиторов протонной помпы значительно повышает эффективность заместительной ферментной терапии минимикросферами с энтеросолюбильным покрытием у пациентов с ВНПЖ на фоне ХП, у которых неудовлетворительный ответ на стартовую терапию ферментами.

Для оценки эффективности заместительной ферментной терапии в большинстве случаев достаточно нормализации нутритивного статуса и симптоматического улучшения.

У пациентов без клинического улучшения можно применить лабораторные методы, оценивающие усвоение жиров и измеряющие степень экзокринной недостаточности ПЖ, например, определение эластазы-1. Иммуноферментный метод определения (ELISA) с применением специфических для человеческого организма моноклональных антител гарантирует, что ферментная заместительная терапия не изменяет концентрацию эластазы-1 и тем самым не влияет на результат. Также для оценки эффективности ферментов могут применяться методы объективизации нутритивного статуса: определение концентрации в крови преальбумина, трансферрина, ретинола, контроль индекса массы тела в динамике.

Инвазивные методы лечения ХП

Показания к инвазивной терапии ХП коротко суммированы в германо-австро-швейцарском консенсусе. В таком лечении нуждаются от 30 до 60% пациентов, в основном по причине выраженного болевого синдрома, резистентного к медикаментозной терапии. Эндоскопическая или хирургическая терапия показаны в случаях стриктур или полной непроходимости главного протока ПЖ, при псевдокистах, фистулах и камнеобразовании в панкреатических протоках. Кроме того, следует рассмотреть возможность инвазивного лечения у пациентов, которые длительно принимают наркотические анальгетики для купирования боли.

По усредненным оценкам, эндоскопические операции (сфинктеротомия, расширение сужений, извлечение отложений, стентирование главного протока ПЖ) обеспечивают уменьшение боли в 66% случаев, однако длительность эффекта является изменчивой. Открытые резекционные оперативные вмешательства обеспечивают более длительный и постоянный противоболевого эффект, но ассоциируются с более тяжелыми для пациента последствиями. В двух рандомизированных исследованиях высокого качества показано преимущество оперативного дренирования перед эндоскопическим в контроле боли при ХП с сужением главного протока ПЖ. В испанском консенсусе также указано, что эндоскопическое декомпрессионное вмешательство менее эффективно и дает краткосрочный эффект в отношении боли в сравнении с хирургическим лечением.

Согласно польскому консенсусу при отсутствии непроходимости и/или расширения главного протока ПЖ, а также у пациентов с расширением главного протока без болевых проявлений эндоскопическое лечение не показано.

Возможно повторение эндоскопического вмешательства в случае рецидива болевого синдрома. Однако каждый раз перед эндоскопическим лечением следует исключить рак ПЖ как причину нарушения проходимости протоковой системы органа, особенно при отсутствии кальцификации.

В отдельных случаях дистанционная ударно-волновая литотрипсия, возможно, дополненная эндоскопическими вмешательствами, может применяться при

наличии массивных отложений, вызывающих непроходимость главного канала ПЖ, однако эту рекомендацию поддерживали не все польские эксперты. Испанские панкреатологи более уверенно рекомендуют ударно-волновую литотрипсию как эффективный метод удаления внутрипротоковых камней и купирования боли.

Эндоскопический дренаж в польском консенсусе рекомендуется только при симптомных или осложненных псевдокистах ПЖ. Большой размер псевдокисты при отсутствии симптомов сам по себе не является показанием для ее дренирования. В германо-австро-швейцарском консенсусе принято положение о том, что бессимптомные псевдокисты размером 5 см и более, которые не регрессируют в течение 6 нед наблюдения, можно оперировать. Хирургическое лечение симптомных псевдокист по усредненным оценкам не намного эффективнее эндоскопического, но ассоциируется с более высокой частотой осложнений и смертностью.

Блокаду чревного сплетения местным введением глюкокортикостероида и анестетика для лечения боли у пациентов с ХП польские эксперты не рекомендуют ввиду низкой долгосрочной эффективности. В испанском консенсусе блокада чревного сплетения под контролем эндосонаграфии рекомендуется как альтернативный метод лечения боли, связанной с ХП, у некоторых пациентов, не ответивших на другие виды терапии.

Выводы

На основании рассмотренных современных консенсусных документов европейских стран можно сделать несколько важных практических выводов.

- Современная диагностика ХП основывается на сочетании визуализирующих методов и функциональных тестов. Наиболее перспективным и чувствительным методом оценки морфологии ХП является эндоскопическое УЗИ. Функциональные тесты (эластаза-1) помогают оценить степень ВНПЖ, но их чувствительность, очевидно, недостаточна для выявления легкого дефицита панкреатических ферментов.
- Целью заместительной ферментной терапии при ХП с ВНПЖ является не только купирование симптомов и стеатореи, но и нормализация нутритивного статуса пациентов, так как хроническая мальнутриция может приводить к фатальным осложнениям со стороны других органов и систем. Поэтому заместительная ферментная терапия также показана пациентам с бессимптомной стеатореей и без стеатореи, но с признаками дефицита питания.
- Препаратом выбора для заместительной ферментной терапии является панкреатин в лекарственной форме минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой, эффективность которого у данной категории больных доказана в многоцентровых клинических исследованиях.
- Лечение болевого синдрома при ХП остается трудной задачей даже для специализированных клинических центров. Предложенные средства медикаментозного купирования боли зачастую не эффективны. Эффективность инвазивных методов лечения также варьирует в широких пределах и часто не удовлетворяет больных. Радикальные хирургические методы в большинстве случаев избавляют пациентов от мучительной боли, но ассоциируются с другими осложнениями и повышенной смертностью.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Современная терапия хронического вирусного гепатита С: инновации и схемы, проверенные практикой

Вирусный гепатит С (ВГС) является серьезной медико-социальной проблемой во всем мире, лидируя в структуре этиологических факторов развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В поиске новых возможностей лечения ВГС задействованы инфекционисты, гепатологи, фармакологи, генетики и другие специалисты и исследователи. В последние годы арсенал средств противовирусной терапии пополнился новыми препаратами, которые обеспечивают все более высокую эффективность эрадикации наиболее устойчивого вируса гепатита С (HCV) генотипа 1. Однако прогнозирование индивидуального ответа на терапию – задача со многими переменными, и ее ежедневно приходится решать врачам, занимающимся лечением ВГС. Практическому врачу крайне важно иметь четкие ориентиры и критерии выбора терапии и оценки ее эффективности. Такими ориентирами служат международные клинические руководства (рекомендации), национальные клинические протоколы, а также мнение экспертов, которые имеют большой опыт в исследовании проблем диагностики и лечения ВГС.

Значение факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии первой линии, возможности ее повышения и перспективы тройной терапии с использованием ингибиторов вирусных протеаз комментирует руководитель научной базы лечения вирусных гепатитов Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Валерьевич Федорченко.

? **Какие схемы терапии ВГС у ранее не леченных пациентов на сегодняшний день обоснованы с позиции доказательной медицины?**

— Лечение вирусного гепатита С назначается в зависимости от генотипа вируса. Согласно последней редакции руководства Европейской ассоциации изучения печени (EASL, 2013) пациентам с первым генотипом HCV рекомендована стандартная терапия пегилированным интерфероном (пегИФН) и рибавирином в комбинации с ингибиторами протеаз первого поколения (боцепревиром или телапревиром). Однако у значительной части больных, особенно в странах с ограниченными материальными ресурсами здравоохранения, продолжают применять стандартную двойную терапию пегИФН + рибавирин, поскольку добавление ингибиторов протеаз существенно повышает стоимость курса лечения. Пациентам с другими генотипами HCV назначается стандартная двойная терапия пегИФН + рибавирин ввиду ее доказанной высокой эффективности.

? **Изменились ли цели противовирусной терапии ВГС?**

— Согласно определению экспертов EASL цели лечения ВГС – это полная эрадикация инфекции HCV, предотвращение прогрессирования воспаления, фиброза, развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Основной целью противовирусной терапии и индикатором полного излечения от хронической HCV-инфекции по-прежнему является индукция устойчивого вирусологического ответа (УВО) вне зависимости от генотипа вируса. УВО констатируется через 6 мес (24 недели) после окончания курса противовирусной терапии в том случае, если специфическая РНК HCV не определяется в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции.

? **Какие компоненты двойной противовирусной терапии следует считать оптимальными с учетом разнообразия препаратов интерферонов на фармацевтическом рынке?**

— Только пегилированные интерфероны $\alpha 2a$ и $\alpha 2b$ на основании результатов масштабных клинических исследований включены в рекомендации EASL как стандарт противовирусной терапии гепатита С в комбинации с нуклеозидным аналогом рибавирином. Используется комбинация одного из двух препаратов пегИФН (молекулы ИФН $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$), вводимых подкожно 1 раз в неделю, с рибавирином перорально ежедневно.

В исследовании IDEAL определяли, какая из двух молекул пегИФН является более эффективной – $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$. Было показано, что при использовании пегИФН $\alpha 2a$ УВО индуцируется чаще, чем при применении второй молекулы. У пациентов со стартовым низким уровнем вирусемии УВО при использовании препарата Пегасис (пегИФН альфа $\alpha 2a$) достигался у 66% больных, а при терапии пегИФН $\alpha 2b$ – в 61% случаев. К сожалению, в подгруппе пациентов со стартовым высоким уровнем вирусемии достоверные данные не получены.

? **Существуют ли надежные факторы прогноза эффективности противовирусной терапии?**

— Ответ пациента на лечение HCV зависит от ряда факторов, обусловленных как самим вирусом, так и организмом больного. К ним относятся генотип

вируса, степень вирусемии, возраст, пол, раса, индекс массы тела, наличие генетического полиморфизма, фиброза, инсулинорезистентности. Немаловажное значение имеет приверженность к терапии и потребление алкоголя до и во время лечения.

Определение этих факторов (предикторов УВО) у каждого конкретного пациента позволяет модифицировать схемы противовирусной терапии для повышения ее эффективности, уменьшить количество нежелательных явлений, повысить приверженность больного к лечению, улучшить качество жизни и уменьшить стоимость терапии.

К отрицательным предикторам достижения УВО со стороны вируса являются генотипы 1 и 4, высокая вирусная нагрузка; со стороны пациента – возраст старше 40 лет, мужской пол, высокая масса тела, стеатоз печени, перегрузка железом, степень фиброза F3-F4 по шкале METAVIR, алкогольная и наркотическая зависимость, коинфекция (вирусный гепатит В, вирус иммунодефицита человека), иммуносупрессия и полиморфизм гена IL28B.

У пациентов с HCV генотипа 1 вероятность УВО после стандартной двойной терапии пегИФН и рибавирином составляет 48% согласно данным M.P. Manns et al. (2001), при инфицировании вирусом генотипа 2 или 3 – 88%. В то же время пациенты с генотипом 2 определенно лучше реагируют на лечение (УВО 93%), чем больные с генотипом 3 (УВО 79%) (Zeuzem S., 2004). Четвертый генотип вируса практически не встречается в украинской популяции.

Стартовый уровень вирусемии также является значимым прогностическим фактором достижения УВО. В уже упомянутом исследовании M.P. Manns et al. (2001) у больных с первым генотипом HCV при низкой вирусной нагрузке УВО в результате двойной терапии был достигнут в 71% случаев, а при высоком уровне вирусемии – только в 37%. Остается открытым вопрос, какой уровень вирусемии следует считать высоким? Часть ученых утверждает, что низкий уровень вирусемии следует констатировать при уровне РНК вируса в плазме крови 400 000 МЕ/мл, другие считают низким уровнем 600 000 МЕ/мл, а третьи – 800 000 МЕ/мл. От того, какое граничное значение используется, зависит вероятность индукции УВО. Так, в группах пациентов, где низким считался уровень менее 400 000 МЕ/л, УВО был индуцирован в 70% случаев, а в исследовании, в котором уровень вирусемии считался низким при показателе менее 800 000 МЕ/л, – у 60% пациентов (Fried M.W. et al., 2002; Hadziyannis S.J. et al., 2004). В нашем исследовании низким уровнем вирусемии считался показатель менее 2 млн копий РНК в 1 мл. При низком уровне вирусемии УВО достигался у 60% больных с первым генотипом HCV и только у 32% пациентов с высоким уровнем вирусемии.

Один из важных прогностических факторов ответа на противовирусное лечение – полиморфизм гена интерлейкина-28. Ранее было не совсем ясно, почему представители разных рас по-разному отвечают на одну и ту же противовирусную терапию – хуже всего афроамериканцы, лучше всего – европейцы и латиноамериканцы. В 2008 г. учеными из Балтимора (США) было показано, что существует определенный участок в 19 хромосоме, который кодирует синтез γ -интерферона, и его мутационный статус четко коррелирует с вероятностью достижения УВО у пациентов, которые получают лечение пегИФН и рибавирином.



С.В. Федорченко

Наиболее благоприятный генотип – это гомозиготы по СС при инфекции генотипа 1. На фоне лечения пегИФН и рибавирином у этих больных УВО достигается в 85% случаев, а у гетерозигот по СТ – практически в 2 раза реже при такой же терапии. При инфицировании HCV генотипа 2 и 3 разницы между больными с СТ и СС генотипами по IL28B практически нет. Они хорошо отвечают на противовирусную терапию в отличие от гомозигот по ТТ (Stattemayer A.F. et al., 2011).

Важным отрицательным предиктором УВО со стороны пациента является стеатоз печени. По данным пункционной биопсии печени, при стеатозе более чем 33% гепатоцитов УВО после стандартной двойной терапии достигался всего у 43% больных с HCV генотипа 2 и 3 и у 23% пациентов с HCV генотипа 1, в то время как у больных с минимальным стеатозом печени УВО достигался в 80 и 33% случаев соответственно (Harrison S.A. et al., 2003). Известно, что HCV подтипа 3a вызывает стеатоз, который хорошо корригируется в процессе противовирусной терапии. Достижение УВО у этой группы пациентов обуславливает исчезновение стеатоза через некоторое время. В то же время у лиц с третьим генотипом HCV вирус-индуцированный стеатоз резко ускоряет процесс прогрессирования заболевания и сокращает сроки формирования цирроза печени.

Степень фиброза является одним из основополагающих прогностических факторов эрадикации вируса. По нашим данным, у больных с портосептальным фиброзом или компенсированным циррозом печени терапия пегИФН и рибавирином на протяжении 48 недель приводит к индукции УВО всего в 8% случаев, а у пациентов без фиброза или с небольшим портальным фиброзом – в 46%. В группе больных с HCV-инфекцией генотипа 3 индукция УВО в подгруппах лиц моложе и старше 40 лет наблюдалась у практически одинакового количества пациентов. Не столь существенными были различия вероятности достижения УВО у больных со стартовым высоким и низким уровнем вирусемии. Однако все-таки отмечались достаточно существенные различия у пациентов с выраженным фиброзом F3-F4 и у больных с минимальным фиброзом печени. Индукция УВО достигалась у 80% пациентов без выраженного фиброза и лишь у 38% больных с портосептальным фиброзом и компенсированным циррозом печени.

Также к неблагоприятным факторам относится метаболический синдром, который включает избыточную массу тела, дислипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность (гиперинсулинемию) и артериальную гипертензию. Эта категория пациентов является наиболее сложной, потому что даже после эрадикации HCV вне зависимости от того, каким вирусом был инфицирован больной, метаболический синдром сохраняется и требует коррекции. Терапия должна обязательно предусматривать использование стратегий, направленных на нормализацию массы тела, и назначение средств, уменьшающих инсулинорезистентность, таких как метформин, пиоглитазон, розиглитазон.

Инсулинорезистентность прямо коррелирует со степенью фиброза печени и даже может служить сурrogатным маркером степени фиброза при хроническом гепатите С. Степень инсулинорезистентности зависит

от репликативной активности HCV. Кор-антиген вируса гепатита С, который продуцируется в пораженных гепатоцитах, блокирует сигнал от связывания инсулина с рецепторами на мембране клетки. Поэтому вероятность достижения УВО ниже у пациентов с инсулинорезистентностью (Romero-Gomez et al., 2005). В исследовании IDEAL показано, что вероятность достижения УВО также существенно снижается у больных с гипергликемией по сравнению с пациентами с нормальными показателями углеводного обмена (McHutchison J.G. et al., 2009). В то же время при достижении УВО явления инсулинорезистентности могут стать менее выраженными или полностью исчезнуть.

Если на остальные предикторы плохого ответа повлиять практически невозможно, то метаболический синдром достаточно хорошо поддается медикаментозной коррекции. Можно ли воздействовать на этот фактор при проведении противовирусной терапии?

— Не только можно, но и в ряде случаев нужно, так как коррекция инсулинорезистентности и гипергликемии повышает вероятность достижения УВО. В исследовании Romero-Gomez et al. (2008) одной группе больных с HCV-инфекцией назначалась стандартная терапия пегИФН + рибавирин в течение 48 нед, а у других пациентов помимо стандартного лечения применяли метформин. Ранний вирусологический ответ (РВО, отсутствие РНК вируса в крови на 4-й неделе терапии) в первой группе был достигнут у 6,3%, а в случае дополнения противовирусной терапии метформином — у 28% больных.

Как поступать с пациентами, которые не ответили на первый курс противовирусной терапии пегИФН и рибавирином?

— Конечно же, можно утверждать, что у пациентов с первым генотипом HCV необходимо включение в схему лечения ингибиторов протеаз. Однако результаты исследования EPIC 3 (2008), в котором участвовали 2293 больных, требующих повторного курса терапии, показали, что возможно эффективное лечение и без использования новых молекул. Пациенты в этом исследовании проходили повторный курс терапии, и при отсутствии РНК вируса на 12-й неделе лечение продлевали до 48 недель, а затем наблюдали, у какого количества больных будет достигнут УВО. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от ответа на первый курс противовирусной терапии — больные с рецидивом инфекции и неотвечки. Лучше всего на лечение отвечали пациенты, которые в течение первого курса терапии получали обычные (не пегилированные) интерфероны и рибавирин. Повторный курс с использованием пегИФН и рибавирина приводил к индукции УВО у 42% больных. Пациенты, у которых возник рецидив после первого курса лечения пегИФН и рибавирином, намного хуже отвечали на повторную терапию. Только 18% больных достигали УВО. Пациенты с первым генотипом вируса хуже отвечали на повторную терапию пегИФН в отличие от больных, инфицированных вирусами генотипов 2 и 3. Неотвечки, получавшие линейные интерфероны в течение первого курса лечения, лучше отвечали на повторный курс терапии пегилированными интерферонами с рибавирином с индукцией УВО у 15-16%. Хорошо отвечали на повторное лечение неотвечки с генотипом 2 и 3 HCV-инфекции — до 68%.

В 2008 г. были опубликованы результаты исследования среди пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 с исходно высоким уровнем виремии (Fried M. et al., 2008). Больным назначались повышенные дозы препарата Пегасис (пегИФН α2a, 270 мкг в неделю) и Копегус (рибавирин, 1600 мг). Первая группа (I) пациентов получала стандартную терапию на протяжении 48 недель, вторая группа (II) — повышенную дозу препарата Копегус, третья группа (III) — повышенные дозы пегИФН α2a и Копегус в расчете на массу тела, четвертая группа (IV) — повышенные дозы препаратов Пегасис и Копегус. Наиболее выраженная супрессия вирусной репликации наблюдалась в двух группах больных — III и IV. Среди пациентов IV группы УВО был достигнут в 47% случаев, III группы — в 32%. Однако в соответствии с мировыми тенденциями в отношении повторной терапии у больных с первым генотипом инфекции, у которых развился рецидив или которые не ответили на пегИФН и рибавирин, схемы лечения должны включать ингибиторы протеаз.

Схемы повторной терапии у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2 или 3, коротко можно суммировать следующим образом:

- применение пегИФН другой молекулярной массы;
- продление терапии до 48 недель;
- расчет дозы рибавирина 15 мг/кг массы тела;
- применение двойной дозы пегИФН;
- при вынужденной модификации дозы пегИФН вследствие плохой переносимости — пролонгирование терапии до 72 недель.

Насколько повышают эффективность противовирусной терапии ингибиторы протеаз?

— В клинических исследованиях III фазы боцепревира и теллапревира у пациентов с ВГС генотипа 1, ранее не получавших лечения, режимы тройной терапии обеспечили более высокие показатели УВО, чем при двойной терапии пегИФН + рибавирин, что послужило поводом для включения тройной терапии в рекомендации EASL.

Эффективность и безопасность боцепревира у больных, инфицированных HCV генотипа 1, были продемонстрированы в рамках базовых клинических исследований SPRINT 2 и RESPOND 2.

В исследовании SPRINT 2 одной группе пациентов боцепревир назначался в дозе 800 мг 3 раза в сутки в комбинации с пегИФН α2b и рибавирином, другая группа получала стандартную противовирусную терапию в комбинации с плацебо. У не получавших ранее лечения больных на фоне комбинированной терапии с боцепревиrom наблюдался лучший ответ на лечение по сравнению с применением только пегилированных интерферонов и рибавирина: генотип 1a — 63 и 35% соответственно, 1b — 70 и 40% соответственно.

В исследовании RESPOND 2 принимали участие частичные ответчики на предшествующее лечение, у которых отмечалось снижение уровня РНК HCV как минимум на 2 десятичных логарифма к 12-й неделе предшествующей терапии, но имел место определяемый уровень РНК HCV на протяжении всего курса лечения, а также лица с рецидивом, имевшие неопределяемый уровень РНК HCV к концу предшествующей терапии без последующего достижения УВО. При повторной комбинированной терапии с использованием боцепревира УВО был достигнут у 61% пациентов с генотипом 1a и у 73% — с генотипом 1b. В группе больных, получавших стандартную терапию, эти показатели составили 24 и 22% соответственно. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой достигали лучшего ответа на лечение при применении комбинации с боцепревиrom по сравнению со стандартной двойной терапией. Лица с выраженным фиброзом печени лучше отвечали на тройную терапию с использованием боцепревира в сравнении с применением только пегилированных интерферонов и рибавирина.

Теллапревир у ранее не получавших лечения пациентов с HCV первого генотипа был изучен в двух исследованиях III фазы — ADVANCE и ILLUMINATE (в обоих исследованиях применялся пегИФН α2a). В исследовании ADVANCE пациентов рандомизировали в три группы лечения. Первая группа (контрольная) получала пегИФН и рибавирин в комбинации с плацебо в течение 48 недель. Вторая группа на протяжении 8 недель получала тройную терапию теллапревиrom в дозе 750 мг каждые 8 ч в комбинации с пегИФН и рибавирином с последующим приемом пегИФН и рибавирина в зависимости от вирусологического ответа. Пациенты третьей группы в течение 12 недель получали тройную терапию комбинацией теллапревир + пегИФН + рибавирин с последующим приемом пегИФН и рибавирина в зависимости от ответа. Как во второй, так и в третьей группе решение о длительности лечения принималось на основании показателей концентрации РНК вируса на 4-й и 12-й неделях. Больные с неопределяемыми уровнями РНК с 4-й по 12-ю неделю, то есть с так называемым расширенным быстрым вирусологическим ответом (рБВО), прекратили лечение на 24-й неделе. Пациенты с определяемыми уровнями РНК вируса в любой из этих временных точек продолжали принимать пегИФН и рибавирин до 48-й недели. Частота УВО составила 44, 69 и 75% в первой, второй и третьей группах соответственно. Больные с рБВО достигли крайне высоких показателей УВО при 24-недельном лечении как во второй (83%), так и в третьей группе (89%). У нескольких пациентов контрольной группы, достигших рБВО (таких было всего 8%), частота УВО также была крайне высокой (97%). У больных без рБВО частота УВО составляла 39, 50 и 54% в первой, второй и третьей группах соответственно.

Эти данные послужили основой для оптимизации исследования III фазы ILLUMINATE, в котором изначально все пациенты получили 12-недельный курс лечения теллапревиrom в дозе 750 мг каждые 8 ч

в комбинации с пегИФН и рибавирином. Затем больные с рБВО были рандомизированы для получения терапии пегИФН + рибавирин дополнительные 12 (первая группа) или 36 недель (вторая группа). У 60% пациентов с рБВО частота УВО составляла 92% в первой группе и 87,5% во второй группе. На основании результатов этих двух исследований общая продолжительность тройной терапии с теллапревиrom может быть сокращена до 24 недель у больных, ранее не получавших лечение и достигших рБВО, однако терапию необходимо продолжить до 48 недель у пациентов без рБВО. У больных с циррозом лечение пегИФН и рибавирином следует продлить до 48 недель независимо от кинетики РНК вируса.

На основании исследований III фазы, в которых оценивали эффективность боцепревира и теллапревира у ранее не получавших лечение пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1, можно сделать вывод, что тройная терапия пегИФН + рибавирин + один из ингибиторов протеаз является лечением выбора для данной категории пациентов.

Когда можно ожидать новые перспективные молекулы противовирусных препаратов, и для каких категорий пациентов они разрабатывались?

— В 2014 г. на рынок выйдет софосбувир, который будет применяться у пациентов с HCV генотипа 2 и 3 в комбинации с рибавирином без использования пегИФН, а также у больных с инфекцией генотипа 1, 4, 5 и 6 в комбинации с пегИФН и рибавирином. Также в этом году ожидается выход на рынок симепревира, который будет использоваться у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1 в комбинации со стандартной терапией. К другим перспективным препаратам относятся даклатасвир, который будет применяться для терапии хронического ВГС генотипа 1, а также фалдапревир, асунапревир и другие, но даты их внедрения в клиническую практику пока не называются.

Как можно суммировать действующие рекомендации EASL в отношении выбора противовирусной терапии и прогнозирования ее эффективности?

— Действительно, часто приходится решать вопрос, назначать ли стандартную терапию пегИФН и рибавирином немедленно или предложить тройную терапию с ингибиторами протеаз (при HCV генотипа 1), либо же при наличии ряда отрицательных прогностических факторов отсрочить начало лечения до тех пор, пока в клиническую практику не будут внедрены новые препараты, которые могут существенно повысить вероятность достижения УВО у этой категории больных. Официальную позицию экспертов EASL в этих вопросах можно представить следующим образом.

1. Противовирусной терапией первой линии для большинства пациентов по-прежнему является двойная схема с пегИФН и рибавирином, причем согласно данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов большая частота УВО регистрируется у пациентов со вторым и третьим генотипом HCV с применением в схеме лечения пегИФН α2a. Не следует откладывать начало терапии во избежание прогрессирования поражения печени, особенно у не леченных пациентов с первым генотипом HCV и неблагоприятными генотипами СТ или ТТ по гену IL28B.

2. Наилучший ответ на терапию (шансы достижения УВО) наблюдается у пациентов с генотипом вируса 1 и статусом СС гена IL28B, у всех больных с генотипами вируса 2 и 3 даже при отсутствии быстрого вирусологического ответа, а также у пациентов без цирроза и выраженного фиброза печени.

3. Результаты лечения больных в условиях повседневной клинической практики в целом хорошо соотносятся с показателями эффективности терапии, полученными в рандомизированных клинических исследованиях.

4. Тройные схемы с боцепревиrom или теллапревиrom являются терапией выбора для ранее не леченных пациентов с HCV генотипа 1.

5. Новые безинтерфероновые схемы с ингибиторами протеаз второго поколения могут повысить вероятность УВО при более коротком курсе лечения и меньшей частоте побочных эффектов, в том числе у пациентов, не ответивших на тройную терапию с боцепревиrom и теллапревиrom, но в настоящее время они еще не одобрены.

Подготовили Анастасия Лазаренко и Дмитрий Молчанов

Статья опубликована при поддержке компании «Рош Украина».



Функциональное заболевание желчного пузыря

Функциональное заболевание желчного пузыря (ФЗЖП) является достаточно распространенной патологией билиарной системы. Диагноз устанавливается на основании клинических критериев, отсутствия органической патологии желчного пузыря и отклонения от нормы печеночных биохимических тестов и маркеров воспаления поджелудочной железы. Холецистэктомия является наиболее эффективным способом лечения ФЗЖП, однако существуют некоторые методологические проблемы с определением показаний к ней. Фармакотерапия и комплексные фитопрепараты могут использоваться для купирования и профилактики приступов билиарной боли.

Под ФЗЖП понимают состояние, вызывающее приступы билиарной боли вследствие первичного нарушения моторики желчного пузыря. При этом у больного не обнаруживаются камни желчного пузыря, сладж или микролитиаз.

ФЗЖП относится к диагнозам исключения, имеет место у пациентов с типичными приступообразными билиарными болями при исключении других причин таких симптомов.

Распространенность этой патологии у больных, имеющих характерный болевой синдром и у которых отсутствуют изменения при ультразвуковом исследовании, составляет у мужчин до 8% и у женщин — до 20% [1].

В прошлом ФЗЖП известно под названиями «дискинезия желчного пузыря», «спазм желчного пузыря», «хронический бескаменный холецистит» и др.

Патогенез

Причины возникновения ФЗЖП остаются не до конца изученными. Основными патофизиологическими механизмами появления и прогрессирования заболевания признаны нарушения моторики желчного пузыря. Гипотетически они могут быть следствием определенных метаболических нарушений, например, суперсатурации холестерина в желчи. В то же время не исключается их появление также при отсутствии любых нарушений состава желчи [2].

У части пациентов с ФЗЖП одновременно наблюдаются нарушения опорожнения желудка и кишечного транзита, в связи с чем рассматривают гипотезу генерализованных нарушений моторики пищеварительной системы [3].

Для подтверждения ведущей роли нарушений сократительной функции желчного пузыря в патогенезе ФЗЖП проводится изучение фракции выброса в ходе обследования пациентов.

Клинические проявления

Пациенты с ФЗЖП предъявляют жалобы на боли билиарного типа, которые еще называют печеночной или пузырной коликой. При этом результаты печеночных и панкреатических биохимических тестов остаются без патологических изменений. Визуальные исследования не определяют наличия конкрементов в полости желчного пузыря, а показатели видеоэзофагогастродуоденоскопии остаются в норме.

Билиарная боль обычно возникает при холелитиазе, микролитиазе или наличии сладжа, но также является симптомом ФЗЖП, дисфункции сфинктера Одди или конкрементов желчевыводящих путей.

Несмотря на то что этот симптом называют печеночной или желчной коликой, боль чаще имеет постоянный характер, а не коликоподобный. Классическое описание билиарной боли: интенсивный дискомфорт в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии. Нередко боль иррадирует в спину и сопровождается профузным потоотделением, тошнотой и рвотой.

Обычно болевой приступ продолжается не более 6 ч, интенсивность боли чаще описывается как умеренная.

Часть пациентов отмечают связь возникновения симптомов с употреблением жирных блюд, после которого в течение 1-2 ч ухудшается самочувствие. У других больных связь боли с приемом пищи может вообще отсутствовать. Многие пациенты жалуются на ночные боли, пик которых приходится на полночь [4].

В большинстве случаев боль рецидивирует через разные промежутки времени. После приступа обычно физикальные симптомы не определяются. Исключением может быть некоторая напряженность передней брюшной стенки в эпигастрии.

Достаточно распространенными являются и другие симптомы, например вздутие и урчание в животе. Эти симптомы сохраняются после холецистэктомии, т. е. имеют не билиарные причины [5].

Лабораторные данные, визуальные и эндоскопические исследования. Пациенты с ФЗЖП не имеют патологических параметров общеклинических и биохимических анализов, в том числе аминотрансферазы, билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, амилазы и липазы [6]. Кроме того, ультразвуковые, рентгеновские и магнитно-резонансные исследования исключают наличие конкрементов, сладжа или полипов желчного пузыря. И наконец, результаты видеоэзофагогастродуоденоскопии не обнаруживают никаких патологических процессов.

Диагностика

ФЗЖП является диагнозом исключения у пациентов с типичным билиарным болевым синдромом. Первым этапом диагностического поиска является исключение других причин подобных болей. Если таковые не обнаружены, то диагноз ФЗЖП высоковероятен. Для его подтверждения рекомендуется выполнение холецистокининстимулированной холесцинтиграфии (ХСХГ) с определением пузырной фракции выброса (ПФВ). Последняя оказывается сниженной у больных ФЗЖП и составляет <40%.

К сожалению, проведение ХСХГ с определением ПФВ остается практически недоступным в Украине. В то же время, несмотря на присутствие этого метода в экспертных консенсусах, ряд специалистов обращают внимание на методологические недостатки исследований, которые включали ХСХГ с определением ПФВ [7].

Клинические критерии диагноза. Согласно Римским критериям III диагноз ФЗЖП правомочен в отношении больных, которые имеют все нижеперечисленные особенности болевого синдрома (табл.) [2].

Кроме того, обязательны наличие желчного пузыря и исключение его органических заболеваний при нормальных показателях печеночных биохимических тестов.

Дополнительные критерии, которые подтверждают диагноз ФЗЖП, но не являются обязательными:

- боль может сопровождаться тошнотой и рвотой;
- иррадиирование боли в спину или правую подлопаточную область;
- нарушение ночного сна пациента из-за боли.

Римские критерии III также содержат не совсем обычное положение о том, что окончательное подтверждение диагноза становится возможным, если в течение 12 мес после холецистэктомии у пациента не было рецидива билиарной боли.

Для исключения других причин билиарной боли необходимо выполнение обычных лабораторных анализов и ультразвукового исследования органов брюшной полости в отношении наличия конкрементов или сладжа в желчном пузыре. Целесообразно также проведение эндосонографии для выявления мелких конкрементов, расположенных в том числе в протоках. Одновременно необходимы

исследования, исключающие наличие кислотозависимых заболеваний и ишемической болезни сердца.

Лабораторные тесты выполняются с целью поиска признаков заболеваний печени, билиарной обструкции и панкреатита. Включают определение таких показателей, как билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, амилаза и липаза.

Для исключения желчекаменной болезни следует провести ультразвуковое исследование органов брюшной полости, что является логичным началом инструментального обследования пациента с билиарной болью [2, 8].

Обнаружение сладжа, как и определение камней желчного пузыря, у пациента с билиарной болью является основанием для проведения холецистэктомии. То же самое можно сказать и о холестериновых полипах, которые могут отделяться и вызывать обструкцию протоков, что сопровождается билиарной болью, холециститом или панкреатитом.

Если в результате первичного ультразвукового исследования не обнаружены причины билиарной боли, при условии сохранения последней необходимо осуществить повторное исследование с более тщательным осмотром проблемных областей. При повторном негативном результате ультрасонографии следует рекомендовать пациенту проведение дополнительных исследований.

Эндосонография может выявить мелкие конкременты, обнаружение которых при ультрасонографии невозможно из-за ограниченного разрешения. В случае, когда и эндосонография не выявляет патологических изменений, следует проводить микроскопию желчи для поиска в ней микрокристаллов.

Исключение других заболеваний. Среди внебилиарных причин симптомов ФЗЖП в первую очередь должны рассматриваться кислотозависимые заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия и ишемическая болезнь сердца.

При наличии определенных анамнестических, физикальных, лабораторных и инструментальных данных к причинам билиарной боли можно также отнести дисфункцию сфинктера Одди и хронический панкреатит. При дисфункции сфинктера Одди характерными признаками будут сопутствующие патологические печеночные биохимические тесты и расширение желчевыводящих путей при визуальных исследованиях.

Кислотозависимые заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Пациенты с такой патологией могут иметь сходную клинику с больными билиарной патологией. Характер болевого синдрома, его локализация, длительность, появление болей ночью и натощак могут складываться в практически идентичную картину.

В то же время диспепсические боли менее интенсивные, в результате пациенты реже обращаются за неотложной помощью. Кроме того, эти приступы более продолжительные и возникают чаще (нередко ежедневно) по сравнению с билиарными болями при ФЗЖП. Отличительная особенность болей



О.В. Шве́ц

при кислотозависимых заболеваниях — купирование их приемом кислотоснижающих препаратов, антацидов или даже приемом пищи.

Функциональная диспепсия аналогично ФЗЖП является диагнозом исключения. Пациенты с функциональной диспепсией предъявляют жалобы на боли не очень значительной эффективности или чаще на дискомфорт в эпигастрии. Эти ощущения возникают ежедневно и обычно длятся более 6 ч. Часто больных беспокоит вздутие живота и усиление интенсивности симптомов непосредственно после принятия пищи. Для пациентов с симптомами, характерными для функциональной диспепсии, нецелесообразно проведение дополнительных тестов с целью исключения ФЗЖП.

Если же клиническая картина больше напоминает билиарную патологию, то после визуальных и лабораторных исследований остается лишь возможность выполнения ХСХГ. Снижение ПФВ до <40% делает диагноз ФЗЖП высоковероятным.

Ишемическая болезнь сердца. Недостаточность коронарного кровообращения, особенно в нижних отделах сердца, может протекать с выраженными верхнеабдоминальными симптомами. Обычно приступы боли провоцируются физической нагрузкой, иррадируют в левую руку и возникают внезапно. Клиницисты должны всегда быть ориентированы на проведение исследований с целью исключения ишемической болезни сердца. Особенно это касается пациентов с высоким кардиометаболическим риском или другими проявлениями заболеваний сердца и сосудов.

ХСХГ предназначена для определения ПФВ. Значение ПФВ <35-40% свидетельствует о нарушенной моторике желчного пузыря. Существует высокая вероятность избавления от симптомов у таких пациентов после проведения холецистэктомии [9, 10].

ХСХГ с определением ПФВ следует выполнять только больным с типичными билиарными симптомами. Этот метод не может быть рекомендован при иной клинической картине — при вздутии живота, тяжести и других диспепсических признаках. Сниженная ПФВ у таких пациентов не может рассматриваться как показание к холецистэктомии, т. к. эффективность последней будет очень низкой [7].

Ряд заболеваний и лекарственных средств могут снижать сократительную способность желчного пузыря, влияя таким образом на результаты ХСХГ. Среди таковых стоит отметить диабет, целиакию, ожирение, цирроз печени, прием антиагонистов кальция, контрацептивов, H₂-блокаторов, бензодиазепинов, опиатов, атропина, октреотида и теофиллина.

К сожалению, в Украине ХСХГ практически не используется из-за высокой стоимости и технической сложности. До сих пор нет достаточной информации о диагностической ценности других методов определения ПФВ.

Лечение

Холецистэктомия рассматривается в качестве одного из эффективных методов лечения ФЗЖП. В идеале такое вмешательство должно выполняться только пациентам с несомненными клиническими критериями ФЗЖП и снижением ПФВ <40% по данным ХСХГ.

Сравнение эффективности холецистэктомии с нехирургическими методами лечения

Таблица. Особенности болевого синдрома ФЗЖП	
Локализация боли	Эпигастрий и/или правый верхний квадрант живота
Периодичность приступов боли	Боль рецидивирующая, возвращается через разные промежутки времени (не ежедневно)
Длительность приступа	Более 30 мин
Интенсивность боли	Достаточно интенсивна, чтобы мешать обычной деятельности и заставить обратиться за неотложной помощью
Влияние изменения положения тела и опорожнения кишечника	Боль не проходит после дефекации и принятия горизонтального положения
Эффект от приема антацидов и антисекреторных препаратов	Отсутствует

ФЗЖП было целью метаанализа, включавшего 10 исследований у пациентов (n=615) с болью в правом верхнем квадранте живота, отсутствием конкрементов в желчном пузыре и снижением ПФВ по данным ХСХГ. Была установлена большая эффективность оперативного вмешательства в сравнении с консервативным лечением в достижении полного исчезновения симптомов ФЗЖП [11]. Однако отмечается, что включенные исследования имели серьезные методологические недостатки: нерандомизированный дизайн, различные сроки послеоперационного наблюдения, нестандартизированные протоколы и др.

Показания к проведению холецистэктомии. Пациенты с ФЗЖП и соответствующими клиническими критериями и ПФВ <40% рассматриваются как кандидаты для проведения холецистэктомии. Несмотря на то что опубликованные исследования, в которых изучалась эффективность ПФВ в качестве предиктора исчезновения билиарной боли после холецистэктомии, были ретроспективными, другого достоверного предиктора пока не существует.

К сожалению, практическое отсутствие возможности в Украине проведения ХСХГ с определением ПФВ делает принятие решения в отношении холецистэктомии очень непростым. Вероятно, разумной стратегией может быть консервативное лечение на ранних этапах с последующей оценкой его эффективности.

Продолжающиеся приступы билиарной боли ввиду отсутствия полноценной эффективности фармако- и фитотерапии должны рассматриваться как показание к проведению холецистэктомии.

Ультразвуковые критерии нарушения сократительной способности желчного пузыря на сегодняшний день не рассматриваются в качестве основания для проведения оперативного лечения по причине отсутствия стандартных протоколов и параметров оценки.

Консервативное лечение. Эффективность фармакологических средств и фитопрепаратов пока не была адекватно определена. В то же время пациентам с ФЗЖП рекомендуется применение урсодезоксихолевой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов, прокинетики и желчегонных препаратов [12].

Поскольку полноценных исследований перечисленных групп лекарственных средств не проведено, назначение последних должно быть основано на известных фармакологических эффектах и индивидуальной динамике симптомов.

При приступах билиарной боли обоснованным и эффективным может быть назначение ненаркотических анальгетиков: метамизол натрия и парацетамола. Другой выбор — использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди них предпочтительно применять селективные ингибиторы ЦОГ-2. Следует обращать внимание на противопоказания к применению этих двух групп лекарственных средств и назначать их в минимальных дозах «по требованию».

У части больных могут быть эффективны как препараты урсодезоксихолевой кислоты, так и прокинетики: метоклопрамид, домперидон и этоприд.

Хорошую эффективность и перспективу использования при ФЗЖП имеют некоторые фитопрепараты. Принимая во внимание фармакологические особенности и собственный опыт применения, хотелось бы отметить комбинированные препараты урсодезоксихолевой кислоты и фитопрепаратов; они имеют хороший профиль безопасности/эффективности и успешно применяются пациентами с ФЗЖП.

Одним из наиболее известных средств этой группы является Холоплант, в состав которого входят экстракт артишока в дозировке 200 мг, урсодезоксихолевая кислота — 100 мг и корень дягиля лекарственного — 50 мг.

Холоплант рекомендуется для профилактики приступов билиарной боли пациентам с ФЗЖП. Применяют Холоплант по 2 капсулы 3 раза в день за 15-30 мин до еды. Длительность курса определяется индивидуально, в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Заключение

• ФЗЖП — правомочный диагноз у пациентов с типичными приступами билиарной боли при отсутствии камней желчного пузыря и билиарного сладжа.

• ФЗЖП является диагнозом исключения, поскольку ряд других заболеваний (желчекаменная болезнь, пептическая язва, функциональная диспепсия, ишемическая болезнь сердца) могут протекать с подобными симптомами.

• Все клинические критерии должны присутствовать для постановки диагноза ФЗЖП на фоне нормальных показателей печеночных биохимических тестов и активности панкреатических ферментов.

• ХСХГ с определением ПФВ является самым точным методом оценки моторной функции желчного пузыря.

• ХСХГ с ПФВ также рассматривается в качестве предиктора эффективности холецистэктомии в лечении ФЗЖП.

• При отсутствии возможности выполнения ХСХГ с ПФВ обосновано проведение консервативной терапии с последующей оценкой ее эффективности. При сохраняющихся приступах билиарной боли показана холецистэктомия.

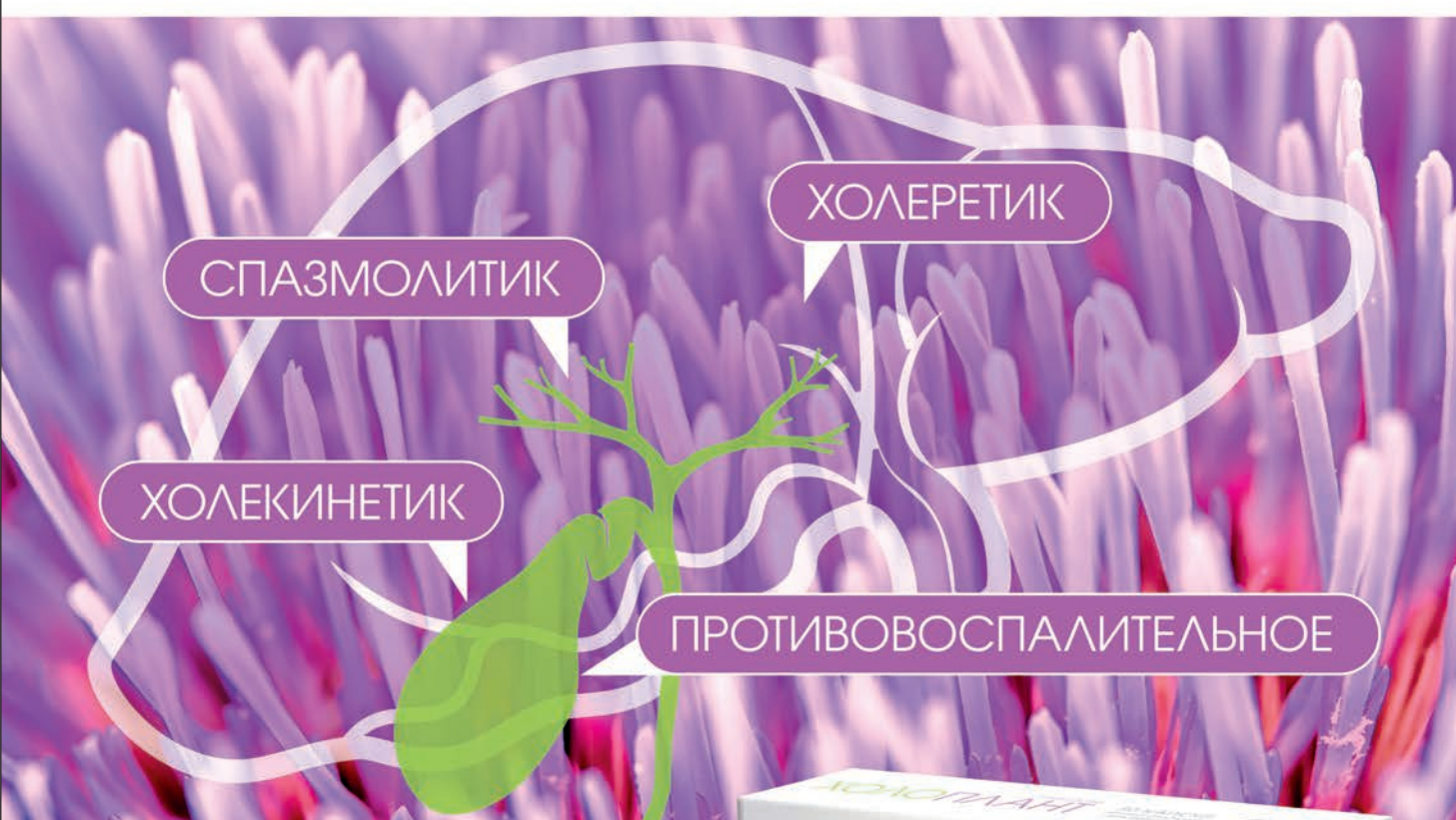
• Комбинированные средства, в состав которых входят урсодезоксихолевая кислота, артишок и дягель лекарственный (Холоплант), могут эффективно использоваться для профилактики приступов билиарной боли у пациентов с ФЗЖП.

Литература

1. Barbara L., Sama C., Morselli Labate A.M. et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study // *Hepatology*. — 1987. — 7: 913-917.
2. Behar J., Corazzari E., Guelrud M. et al. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — 130: 1498-1509.
3. Penning C., Gielkens H.A., Delemarre J.B. et al. Gall bladder emptying in severe idiopathic constipation // *Gut*. — 1999. — 45: 264-268.
4. Rigas B., Torosis J., McDougall C.J. et al. The circadian rhythm of biliary colic // *J Clin Gastroenterol*. — 1990. — 12: 409-414.
5. Kraag N., Thijs C., Knipschild P. Dyspepsia — how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance // *Scand J Gastroenterol*. — 1995. — 30: 411-421.
6. Hansel S.L., DiBaise J.K. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia // *Gastroenterol Clin North Am*. — 2010. — 39: 369-379.
7. Carr J.A., Walls J., Bryan L.J., Snider D.L. The treatment of gallbladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. — 2009. — 19: 222-226.
8. Cooperberg P.L., Burhenne H.J. Real-time ultrasonography. Diagnostic technique of choice in calculous gallbladder disease // *N Engl J Med*. — 1980. — 302: 1277-1279.
9. Ziessman H.A. Cholecystokinin cholecintigraphy: victim of its own success? // *J Nucl Med*. — 1999. — 40: 2038-2042.
10. Bingener J., Richards M.L., Schwesinger W.H., Sirinek K.R. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: correlation of preoperative cholecystokinin cholecintigraphy results with postoperative outcome // *Surg Endosc*. — 2004. — 18: 802-804.
11. Mahid S.S., Jafri N.S., Brangers B.C. et al. Meta-analysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gallstones // *Arch Surg*. — 2009. — 144: 180-187.
12. Hansel S.L., DiBaise J.K. Gallbladder dyskinesia // *Curr Treat Options Gastroenterol*. — 2008. — 11: 78-84.

КВАТРОТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ХОЛОПЛАНТ



- УСТРАНЯЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ
— **ХОЛЕКИНЕТИК**
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ
ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ В
ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ — **ХОЛЕРЕТИК**
- СНИМАЕТ **СПАЗМ**
- СНИМАЕТ **ВОСПАЛЕНИЕ** В
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ



КОМПЛЕКСНЫЙ СОСТАВ ВЛИЯЕТ НА ВСЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ХОЛЕЦИСТИТА

Краткая инструкция
1 капсула содержит: экстракт листьев Артишока — 200 мг, урсодезоксихолевая кислота — 100 мг, экстракт корня дягиля Ангелика — 50 мг.
Рекомендации к использованию: дискинезия желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, холестериновые желчные конкременты, хронические гепатиты, первичный билиарный цирроз печени.
Функциональные свойства Холопланта обусловлены комплексом биологически активных веществ, которые находятся в активных ингредиентах. Экстракт листьев артишока имеет желчегонные и гепатопротекторные свойства, способствует нормализации обменных процессов в организме. Урсодезоксихолевая кислота имеет мембраностабилизирующие и гепатопротекторные свойства, снижает концентрацию токсических для гепатоцитов желчных кислот, способствует растворению холестериновых желчных конкрементов, предотвращает их образование. Экстракт корня дягиля Ангелика обладает противовоспалительными и спазмолитическими свойствами.
Способ применения: 2 капсулы 3 раза/день за 15-30 мин до еды. Длительность курса — определяется врачом индивидуально.
Производитель: SWISS CAPS GmbH Германия.
 Информация подана сокращенно. 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 семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.
 ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА», г. Киев, 03680, ул. Зосяцкая, 120/4, Буква «Е».



Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, В.В. Харченко, д.м.н., кафедра гастроентерології, ендоскопії і дієтології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Особливості харчування хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією

Останніми роками спостерігається стрімке зростання захворюваності неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у більшості країн світу. НАСГ найчастіше розвивається в осіб, які страждають ожирінням, цукровим діабетом, гіперліпопротеїнеміями та іншими метаболічними захворюваннями. Нераціональне, надмірне харчування є основним незалежним фактором розвитку НАСГ. Розвиток стеатозу печінки є основною відправною точкою метаболічного синдрому [8, 26, 34]. Відомо, що печінка регулює якісний та кількісний склад метаболітів у крові, в ній перебігає обмін більшості гормонів та біологічно активних речовин. При НАСГ порушується метаболізм гормонів, знижується інактивація інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії та запускаються основні патогенетичні ланки метаболічного синдрому. При НАСГ значно змінюється гормональний статус хворих, зумовлений впливом жирової тканини, яка синтезує низку речовин, таких як ангіотензин, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6, адипонектин та інші, які активно впливають на серцево-судинну систему, вуглеводний та ліпідний обміни. Наростаюча інсулінорезистентність та надлишок вільних жирних кислот призводять до порушень активності ліпопротеїнази та печінкової ліпази, що підсилює синтез тригліцеридів, ліпопротеїнів дуже низької щільності та апо-В печінкою [26-28].

Надмірне накопичення тригліцеридів, підсилення перекисного окислення жирних кислот викликає порушення структурно-функціонального стану міокарда, судинної стінки, що сприяє розвитку та прогресуванню серцево-судинних захворювань, серед яких значне місце займає гіпертрофічна кардіоміопатія. Внаслідок вираженої гіпертрофії міокарда стінки шлуночка, як правило лівого, стають дуже жорсткими і щільними, не здатними до повноцінного розслаблення під час серцевої паузи. Ця обставина перешкоджає нормальному наповненню шлуночка кров'ю. Однотимчасно виражена жорсткість міокарда викликає стійке збільшення внутрішньошлуночкового тиску, особливо в кінці діастолі, що призводить до зменшення кількості крові, яка викидається з шлуночка в момент серцевого скорочення. Поступово при значних, а потім і при менших фізичних навантаженнях для адекватної доставки кисню органам і тканинам збільшується частота серцевих скорочень, що призводить до розвитку патологічної гіпертрофії міокарда [1, 7, 13, 24, 34, 35].

Збільшенню маси міокарда сприяє також затримка іонів натрію, яка викликає гідратацію міокарда. Слідом за наростаючою масою міокарда не встигають формуватися судини, нерви, виникає дисбаланс синтезу Н- і L-ланцюгів міозину, знижується АТФ-азна активність міозину, активність мембранних іонів насоса, змінюється ядерно-цитоплазматичний індекс. Обмінні й структурні зміни, які накопичуються в енергоутворюючих і скорочувальних елементах клітин міокарда, зумовлюють загибель частини м'язових волокон і їх заміну сполучною тканиною. Одним з механізмів ушкодження кардіоміоциту може бути порушення його мембранних структур унаслідок підсилення перекисного окиснення ліпідів, що входять до їх складу, вільними радикалами і гідроперекисами. Підвищення ж рівня вільнорадикального окислення, у свою чергу, може виникнути при порушеннях окисного метаболізму в кардіоміоциті або внаслідок виникнення недостатності антиоксидантних систем. Порушення мембрани веде до зміни потоків іонів натрію, калію,

хлору та води, що викликає набухання клітини, а також значного надходження іонів кальцію, що викликає розвиток токсичних ефектів цього катіона. Висока частота серцевих скорочень перешкоджає нормальному кровонаповненню камер серця, знижуючи його насосну функцію і виснажуючи енергетичні запаси клітин серцевого м'яза. У разі відсутності лікування тахікардіоміопатії сприяють виникненню серцевої недостатності, проте їх прояви усуваються протягом короткого часу після відновлення нормального серцевого ритму [1, 7, 25].

Наслідком порушень метаболізму в серці під впливом різноманітних чинників є ослаблення його скоротливості. При цьому важливе значення має забезпечення міокарда всіма необхідними поживними речовинами. Роль повноцінного харчування при ураженні міокарда на фоні НАСГ зумовлена особливостями його метаболізму. Центральну роль в зниженні функціонального стану міокарда відіграє зменшення його енергозабезпечення. Енергозабезпечення міокарда здійснюється в основному за рахунок біологічного окислення в циклі Кребса і перетворення вільної енергії окислення в хімічну енергію фосфатних зв'язків макроергів — аденозинтрифосфату (АТФ) і креатинфосфату. В умовах зниження аеробного гліколізу, що спостерігається при гіпоксії, зростає роль інших шляхів енергоутворення — анаеробного гліколізу і пентозофосфатного шляху окислення вуглеводів. Зниження енергетичних процесів у хворих на кардіоміопатію незалежно від глибини патологічного процесу активізує безаденозинний шлях розпаду аденозинмонофосфату (АМФ) за участю ферменту АМФ-дезамінази, що приводить до збільшення аденозину у відповідь на дефіцит кисню в кардіоміоцитах, який виник через пригнічення процесів окисного фосфорилування при кардіоміопатії [14, 16, 19, 37].

Харчування хворих на НАСГ у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією має декілька спільних підходів, суть яких полягає в необхідності нормалізації енергетичного обміну. Енергетична цінність раціону має забезпечувати

організм необхідною кількістю енергетичних субстратів, тому при призначенні харчових раціонів хворих (а це в основному особи з надмірною масою тіла або ожирінням) слід перевести на раціон, який відповідає фізіологічним потребам в енергії відповідно до ідеальної, а не фактичної маси тіла, віку та фізичної активності. Перехід на раціональне харчування слід здійснювати шляхом обмеження вуглеводів, в основному за рахунок простих та багатих жиром продуктів. Квоту білка, особливо повноцінного, збільшимо до 1,5 г на кілограм ідеальної маси тіла [8, 11].

Міокард та печінка чутливі до дефіциту амінокислот. Особливе значення для функціонування міокарда має амінокислота таурин. На частку таурину в амінокислотному складі міокарда припадає близько 50%. При вивченні фізіологічних ефектів таурину у пацієнтів з серцевою недостатністю було виявлено його м'яку кардіотонічну і позитивну інотропну дію, що супроводжується покращенням стану серцево-судинної системи. Таурин відноситься до замінних амінокислот, його синтез залежить як від надходження в організм з продуктами харчування, так і від кількості в раціоні метіоніну — амінокислоти, яка є джерелом ендогенного синтезу таурину. Основним джерелом таурину є риба, морепродукти та птиця (птиця 140-300 мг, біла риба 40-240 мг, яловичина, свинина — до 60 мг, молочні продукти >6 мг на 100 г продукту). Важливу роль для міокарда мають такі амінокислоти, як глютамін, який має дезінтоксикаційну дію за рахунок зниження вмісту аміаку, накопичення якого в тканинах характерно при гіпоксії; аргінін — покращує мікроциркуляцію та зменшує гіпоксію, а також лізин — бере участь у відновленні міокарда, аспарагінова кислота — зменшує явища гіпоксії [8, 11].

Реакція печінки на дефіцит білка проявляється підвищенням процесів активації ліпосомальних ферментів, зниженням дезінтоксикаційної функції, зменшенням синтезу антиоксидантів, апоптозом клітин, зниженням холерезу, зменшенням транспортних форм білка та підсиленням жирової



Н.В. Харченко



Г.А. Анохіна

інфільтрації печінки. Активація ліпосомальних ферментів та зниження активності цитохрому P450 з'являються уже в перші дні білкового голодування. Отже, у раціоні хворого на НАСГ у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією мають бути страви із м'яса, птиці, риби. Вказані продукти дають почуття ситості, зменшують м'язову слабкість, покращують якість життя пацієнтів [8, 11, 23, 24].

Квота вуглеводів має бути зменшеною і не перевищувати 3-4 г на кілограм ідеальної маси тіла. Це дозволить зменшити синтез тригліцеридів у печінці, жирову інфільтрацію печінки, міокарда, м'язів. Квота жирів має не перевищувати ту кількість жиру, яка міститься в натуральних харчових продуктах. При цьому слід уникати продуктів із високою жирністю, а їжу готувати без жиру або з його мінімальною кількістю. Це особливо стосується поліненасичених жирних кислот, вживання яких пропагується як корисне. При надзвичайно важливій значимості мінімальної кількості омега-6 та омега-3 жирних кислот, надмірна їх кількість шкідлива. Вони практично не резервуються в організмі «про запас». Прийняти в більшій кількості, ніж потрібно, вони окислюються з утворенням продуктів перекисного окислення, або використовуються як звичайні жири з вивільненням енергії. У досліджах на молодих щурах виявлено, що перебуваючи на дієті, жирова частина якої забезпечувалася однією олією, тварини гинули. Для здорових людей загальна кількість олій не має перевищувати 3-5 чайних ложок [8, 30].

М'ясо також є основним натуральним джерелом карнітину та вітамінів групи В. Слід наголосити, що вміст вітаміну В₁ у м'ясній свинині майже в 3 рази вищий порівняно із житнім хлібом. Дефіцит вітамінів, особливо вітаміну В₁, може бути самостійною

причиною кардіоміопатії. Тіамін є єдиним вітаміном, при дефіциті якого ушкоджується серце (кардіальна форма хвороби бері-бері). Дефіцит вітаміну В₁ може бути причиною смерті новонароджених дітей від серцево-судинної недостатності. За вмістом тіаміну міокард значно перевершує всі інші органи і тканини організму людини. Ці факти переконливо підтверджують найважливіше значення вітаміну В₁ для метаболічних процесів у серцевому м'язі. Вітамін В₁ — ключовий фактор аеробного окислення глюкози, в результаті якого утворюється енергія, необхідна для функціонування міокарда та інших органів. Необґрунтовані харчові обмеження у багатьох кардіологічних хворих, які тривалий час отримують сечогінні препарати, а також відсутність тіаміну в більшості рафінованих зернових, які переважають у харчуванні сучасної людини, призводить до значного дефіциту тіаміну [4, 5, 8, 11].

Серед інших мікронутрієнтів у хворих на НАСГ у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією увагу слід звернути на карнітин. **Л-карнітин** і його похідні відіграють найважливішу роль у забезпеченні міокарда енергією. Л-карнітин, зв'язуючись з вільними жирними кислотами, забезпечує їх перенесення через мембрану мітохондрій, усередині яких відбувається їх β-окислення з утворенням субстратів циклу Кребса, що є основним джерелом енергії для міокарда. Забезпечуючи перенесення та утилізацію жирних кислот в мітохондріях, Л-карнітин виконує ще одну дуже важливу функцію, а саме перешкоджає надмірному накопиченню вільних і етерифікованих жирних кислот в цитоплазмі [2, 12, 16, 18, 20, 36, 37].

Крім карнітину, **в реакціях β-окислення жирних кислот бере участь вітамін В₅ (пантотенова кислота).** Якщо карнітин забезпечує перенос жирних кислот через мембрану мітохондрій, то вітамін В₅ (кофермент А) необхідний для утворення молекул ацетилкоензима А, який безпосередньо залучається до циклу Кребса з синтезом АТФ. Таким чином, Л-карнітин і вітамін В₅ можна розглядати як синергісти. **Вітаміни В₁, В₂ і ліпоева кислота** важливі для нормального перебігу вуглеводного обміну. **Вітамін В₁ — основний кофактор аеробного окислення глюкози, у результаті якого утворюється енергія, необхідна для функціонування міокарда.** В умовах недостатності тіаміну різко знижуються вміст аденозинтрифосфату в міокарді і сила серцевих скорочень. Вітамін В₁ здійснює свою функцію в тісному синергізмі з вітаміном В₂ і ліпоевої кислотою [2, 12, 16, 18, 20]. Усі три мікронутрієнти однаково необхідні для реакції окисного декарбоксилювання піровиноградної кислоти — ключової ланки аеробного окислення глюкози. Крім того, ліпоева кислота і вітамін В₂ мають виражені антиоксидантні властивості і захищають міокард і судинний ендотелій від окислювального пошкодження. Вітамін В₂ міститься в продуктах тваринного походження — м'ясі, яйцях, молочних продуктах. Ліпоева кислота міститься у більшості харчових продуктів: м'ясі, молоці, рисі, капусті та ін. Добова потреба людини в ліпоевій кислоті становить 0,5 мг, при порушеннях вуглеводного обміну потреби значно зростають — до 30-70 мг на добу [8, 11].

У процесі утворення енергії, поряд з безліччю інших компонентів, бере участь **коензим Q (КоQ, коензим Q₁₀, убіхінон).** Він виступає як есенціальний компонент у перенесенні електронів в процесі енергоутворення. Кінцевим ефектом дії КоQ у цих процесах є утворення високоенергетичного АТФ із аденозинмоно- і дифосфату. Убіхінон міститься в мітохондріях клітин, де і відбувається утворення енергії шляхом аеробного дихання для підтримки життєдіяльності. Найвища концентрація КоQ в міокарді [2, 4, 8, 11].

Вміст убіхінону пов'язаний із віком. До сорока років у тканині серця його концентрація зменшується на 15-20%, а до шістдесяти років — на 50-60% від максимальної вікової концентрації. Вважається, що старіння і, відповідно, зниження функціональних можливостей серця, м'язів та інших органів пов'язане зі зниженням концентрації убіхінону. Коензим Q₁₀ в найбільшій кількості міститься у продуктах тваринного походження, проте отримати необхідну кількість з їжею складно (як правило, не більше 15 мг). Печінка синтезує близько 300 мг убіхінону на добу. Враховуючи, що при НАСГ синтез коензиму Q₁₀ може бути знижений, а його потреби підвищені, рекомендований додатковий прийом цього мікронутрієнту [2, 11].

Вітамін РР (нікотинова кислота). По-крайшій мірі вуглеводний обмін, вітамін РР має позитивну дію на серцево-судинну систему внаслідок розширення судин. Нікотинова кислота вже давно використовується в кардіології в якості середника, який поліпшує периферичний кровообіг, має гіполіпідемічний ефект. У якості антиоксидантів у кардіології використовують вітаміни Е та вітамін С, біофлавоноїди [4, 5, 8, 11, 17].

Оротова кислота вважається єдиним мікронутрієнтом, який безпосередньо включається в синтез піримідинових нуклеотидів в організмі людини. Найбільш інтенсивний синтез білка під впливом оротової кислоти виявлено в кровотворних органах і серцевому м'язі. При тривалому застосуванні оротової кислоти та її солей (оротат калію і оротат магнію) у хворих з хронічною серцевою недостатністю і кардіоміопатіями спостерігається оновлення міофібрилярних структур. Клінічно це проявляється зменшенням кінцевого систолічного і діастолічного об'ємів лівого шлуночка, збільшенням фракції викиду і толерантності до фізичного навантаження. Подібно до інших вітаміноподібних речовин джерелом оротової кислоти є продукти тваринного походження [4, 5, 8, 11, 17].

Серед мінералів виражений дефіцит селену може бути самостійною причиною кардіоміопатії. Україна відноситься до регіонів з дефіцитом селену в ґрунті. До продуктів, багатих селеном, відносять білі гриби та гливи, фісташки, часник, сало, морську рибу, кукурудзяну крупу, манку, гречку.

Для пацієнтів, хворих на НАСГ у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією, важливим є зменшення вживання з їжею **натрію.** Для контролю за вживанням кухарської солі, страви слід готувати без неї. Для покращення смакових властивостей до їжі додають спеції, зелень, лимонну кислоту, соки. Не рекомендується використовувати суміші спецій, до складу яких входить сіль.

Рекомендовано збільшити вживання калію [4, 5, 8, 17].

Калій — це фізіологічний антагоніст натрію. Якщо калію не вистачає в організмі, то на його місце в кардіоміоцит спрямовується натрій, тягнучи за собою воду, що призводить до набряку клітини та порушення функції міокарда. Набряклий міокард погіршує свою скоротливу функцію. Крім цього, при набряку міокарда набрякають електричні шляхи серця, якими йде нервовий імпульс, і нормальний ритм серцевих скорочень порушується, що викликає аритмію. Поповнення організму калієм відновлює порушення серцевого ритму. Найбільша кількість калію міститься в продуктах рослинного походження — картоплі, ягодах, фруктах, капусті та ін. [4, 5, 8, 17].

На виникнення та перебіг захворювань міокарда впливає харчування. Необхідні компоненти для енергетичного забезпечення та відновлення серця отримує із їжі. Вплив нутрієнтів на стан серцево-судинної системи пов'язаний із їх багаточисельними метаболічними ефектами, які виявлені у вітамінів, амінокислот, мінералів, антиоксидантів. Відомо, що основним субстратом для отримання енергії в міокарді є жирні кислоти, тому низькожирові дієти, значна втрата маси тіла, голодування мають негативний вплив на міокард.

Ще одним із важливих для міокарда мінералів є **магній.** На відміну від калію отримати необхідну кількість магнію із продуктами харчування досить складно. Справа в тому, що магній на відміну від калію в найбільшій кількості міститься у твердих частинах рослин, а також кістках, шкірі, хрящах. Дефіцит магнію сприяє збільшенню в клітинах міокарда кальцію, що зумовлює спазм серцевого м'яза, який може бути причиною болю, порушення серцевого ритму в результаті стиснення провідних шляхів передачі імпульсу. Кров, а разом з нею живильні речовини і кисень надходять у міокард тільки в діастолу, тобто в момент розслаблення міокарда. Тривалий спазм кардіоміоцитів у результаті накопичення кальцію призводить до погіршення його кровопостачання, гіпоксії і порушень трофіки і метаболізму. Багато магнію у висівках, шпинаті. Проте ці продукти не можуть бути основним джерелом магнію, так як їсти щодня 100 г висівків складно. До 200 мг магнію міститься в капусті броколі, проте цей вид капусти не є традиційним для харчування українців. Отримати магній можна із гречаної крупи — 200 мг на 100 г, пшоняної крупи — 83 мг, квасолі — 103 мг, картоплі, фруктів, випічки із муки грубого помелу. Джерелом магнію та калію може бути також сік сирової картоплі, буряка, а також мінеральні води, багаті магнієм [5, 8, 11].

Таким чином, харчування хворих на НАСГ у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією є фактором тривалої, фактично позитивної дії, має базуватися на принципах раціонального (здорового) харчування, забезпечувати організм необхідною кількістю важливих для печінки та міокарда речовин, сприяти нормалізації енергетичного, вуглеводного, ліпідного, водно-сольового обміну, підвищувати відновлювальні процеси клітин печінки та міокарда, забезпечувати високий рівень якості життя.

Література

- Амосова Е.Н. Кардіоміопатії. Київ: Книга плюс, 1999 — 421 с.
- Аронов Д.М. Применение Коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике. РМЖ. 2004; 12(15): 905-909.
- Балыкова Л.Н., Абдулкали А.М. Отчет о применении препарата «Кудисан» у детей с нарушением сердечного ритма и проводимости. Сб. Антиоксидантный препарат Кудесан, применение в кардиологии. М., 2006: 90-97.
- Барабой В.А. Биоантиоксиданты. — Киев: Книга плюс, 2006. — 462 с.
- Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 960 с.
- Габрусенко С.А. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиоміопатией / С.А. Габрусенко, Ю.В. Сафрыгина, В.Г. Наумов и др. // Лечащий врач. — 2004. — № 2. — С. 32-37.
- Гипертрофическая кардиоміопатия (Библиотека врача-специалиста) / Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 г. — 392 с.
- Дієтологія / підручник під ред. Харченко Н.В., Анохіна Г.А. — Київ, 2012. — 526 с.
- Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему. Лечащий врач. — 2010. — Т. 5. — № 5. — С. 57-61.
- Казанцева Л.З., Юрьева Э.А. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями. Методические указания. М., 2001: 2-14.
- Клиническая диетология / В.П. Шевченко; под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 256 с.
- Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии. Consilium medicum, 2007; приложение 2: 116-119.
- Кузнецов Г. П. Кардиоміопатии. — Самара, 2005. — 138 с.
- Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. С-Пб., 2000: 5-128.
- Лекарства в практике кардиолога / Под ред. Лайонел Х. Опи, Бернард Дж. Герш — Рид Элсивер, 2010 г. — 784 с.
- Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца. Научный обзор. М., 2002. — С. 31.
- Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболические препараты. Запорожье, 2007. — 304 с.
- Лукьянова Л.Д. Фармакология митохондриальных дисфункций. Сб. Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний. М. 2008: 1-2.
- Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. Рациональная фармакотерапия. 2007; 2: 40-47.
- Маркелова И.А., Балыкова Л.А. и соавт. Применение метаболической терапии для оптимизации толерантности юных спортсменов к физическим нагрузкам. Педиатрия. 2008; 4: 51-55.
- Острополец С.С. Миокард. Структура и функция в норме и патологии / С.С. Острополец. — Донецк: Норд пресс, 2007. — 242 с.
- Практические рекомендации по энерготропной терапии. М., 2007: 4-21.
- Сторожаков Г.И. Поликлиническая терапия: учебник / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 704 с.
- Целуйко В.И. Гипертрофическая кардиоміопатия // Здоровье Украины. — 2007. — № 21. — С. 22-23.
- Angelini C., Melacini P., Valente M. et al. Hypertrophic cardiomyopathy with mitochondrial myopathy (A new phenotype of complex II defects) Jpn. Heart J.; 1993; 34: 1: 63-77.
- Belletani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010; 28 (1): 155-61.
- Bondini S., Kleiner D.E., Goodman Z.D., Gramlich T., Younossi Z.M.: Pathologic assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2007, 11 (1): 17-23.
- Capristo E., Miele L., Forgione A. et al. Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005; 9 (5): 265-8.
- Helton E., Darragh R., Francis P., Fricker F.J., Jue K., Koch G., Mair D., Pierpont M.E., Prochazka J.V., Linn L.S., Winter S.C. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. Pediatrics 2000; 106: 105: 6: 1260-70.
- Levitani E.B., Wolk A., Mittleman M.A. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. American Journal of Cardiology. 2009 Nov 15; 104 (10): 1416-20.
- Maron B.J. Clinical course of HCM // Hypertrophic Cardiomyopathy International Summit V. MHIF. 2009. — P. 1-26.
- Miller ER 3d, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. Curr Atheroscler Rep 2006; 8 (6): 460-5.
- Ozawa T. Mitochondrial cardiomyopathy. Herz 1994; 19: 2: 105-118.
- Sato W., Tanaka M., Sugiyama S. et al. Cardiomyopathy and angiopathy in patients with mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis and stroke like episodes. Amer Heart J. 1994; 128: 4: 733-741.
- Rosamond W., Flegal K., Friday G., Furie K., Go A., Greenland K. et al. Heart disease and stroke statistics — 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115 (5): e69-171.
- Sorajja P., Nishimura R.A., Gersh B.J. et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. — № 54. — P. 234.
- Zales V.R.; Benson D.W. Jr Reversible cardiomyopathy due to carnitine deficiency from renal tubular wasting. Pediatric Cardiology 1995; 16: 2: 76-78.
- Winter S.C., Buist N.R. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. Am Heart J., 2000; 02; 139: 2 Pt 3, S63-9.

Урсодезоксихолевая кислота при холестатических заболеваниях печени: механизмы действия и клинический опыт

Под холестазом (от греч. chole – желчь и stasis – стояние) понимают уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. В последнем случае речь идет о механической желтухе, при которой происходят обструкция и/или механическое повреждение внепеченочных желчных протоков, зачастую требующие вмешательства хирургов. Гастроэнтерологам и терапевтам чаще приходится иметь дело с внутрипеченочным холестазом, который развивается при многих заболеваниях печени. В данном обзоре перечислены причины и механизмы развития внутрипеченочного холестаза, а также рассмотрены возможности патогенетической терапии с применением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Причины, механизмы и последствия внутрипеченочного холестаза

С анатомо-физиологической точки зрения внутрипеченочный холестаз — это уменьшение поступления в двенадцатиперстную кишку желчи при отсутствии механического повреждения и обструкции магистральных желчных протоков. В более развернутом определении внутрипеченочный холестаз рассматривают как клинко-биохимический синдром, который развивается вследствие нарушения внутрипеченочной секреции и/или транспорта желчи и приводит к аккумуляции желчных солей в гепатоцитах и крови. В патогенезе наибольшее значение придается повреждению секреторного аппарата гепатоцитов и желчных канальцев, что ведет к нарушению секреции желчи, реабсорбции и секреции жидкости и электролитов (Щербинина М.Б., 2013; Степанов Ю.М., 2012; Anstee Q.M., Day C.P., 2012).

Выделяют два уровня холестаза: экстрабулярный, связанный с повреждением внутрипеченочных желчных протоков, и интрабулярный — гепатоцеллюлярный или каналикулярный. Уровень определяется маркерами холестаза. Экстрабулярный холестаз характеризуется повышенным уровнем γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 3 раза. При гепатоцеллюлярном холестазе отмечается повышение уровня только ГГТП. Повышение уровня ГГТП и активности ЩФ в 1,5–2 раза свидетельствует о каналикулярном холестазе (Щербинина М.Б., 2013).

С точки зрения этиологии и клиники А.О. Буеверов (2010) выделяет гепатоцеллюлярный и обструктивный холестаз. Гепатоцеллюлярный холестаз можно наблюдать практически при любом гепатите: остром и хроническом, разной этиологии — вирусном, алкогольном, лекарственном, аутоиммунном, обусловленном дефицитом α_1 -антитрипсина, реже — при амилоидозе и различных острых и хронических нарушениях кровообращения. Канальцевый, или обструктивный, холестаз проявляется в первую очередь так называемым синдромом «исчезающих желчных протоков» (дуктопении), при котором происходит атрезия или гипоплазия внутрипеченочных протоков, как при ряде синдромов, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, например при первичном билиарном циррозе, аутоиммунном холангите, первичном склерозирующем холангите, саркоидозе и многих других заболеваниях.

Изучено несколько моногенных наследственных заболеваний печени, в патогенезе и клинической манифестации которых значительную роль играет внутрипеченочный холестаз. Это доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (мутации генов ATR8B1 и ABCB11, кодирующих белки-транспортёры желчных солей, аутосомно-рецессивное наследование), моногенный холелитиаз, обусловленный мутацией ABCB4, гетерогенная группа фиброкистозных

болезней печени (аутосомно-доминантная поликистозная почечная болезнь с поражением печени, поликистозная болезнь печени, билиарные гамарты, кисты холедоха, врожденный печеночный фиброз, болезнь и синдром Кароли), общими чертами которых являются эмбриональные пороки дуктальной пластины, расширение внутрипеченочных желчных протоков и в разной степени выраженный фиброз печени (Щербинина М.Б., 2013).

Врач практически любой специальности может столкнуться с проблемой лекарственного холестаза. Описаны гепатотоксические реакции практически на все лекарственные препараты, и в 80% случаев лекарственные поражения печени проявляются либо холестазом в чистом виде, либо в сочетании с воспалением, то есть холестатическим гепатитом. В качестве примера молекулярных механизмов поражения печени при лекарственном холестазе можно привести ингибирование экспортной помпы желчных солей, осуществляемое, например, такими препаратами, как циклоспорин, рифампицин, глуконкламид и эстроген-содержащие контрацептивы. Чаще всего внутрипеченочный холестаз вызывают такие лекарственные средства, как эстрогены и анаболические стероиды, которые могут привести к развитию очень тяжелого холестатического гепатита, а также антибиотики, противотуберкулезные и противоопухолевые препараты, цитостатики (А.О. Буеверов, 2010).

Внутрипеченочный холестаз является одним из пусковых механизмов патологических изменений в печени при любых ее поражениях. Он создает условия для поддержания воспалительных реакций, содействуя их хронизации, а впоследствии сопровождается органическими нарушениями. Холестаз, существующий в течение нескольких дней, вызывает потенциально обратимые ультраструктурные изменения. Персистирующий холестаз с сопутствующим воспалением и реакцией соединительной ткани несет в себе угрозу стимуляции процессов фиброгенеза в ткани печени с формированием цирротических изменений в короткие сроки, а также способствует возникновению различных осложнений (острая почечная недостаточность, острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, кровотечения) (Щербинина М.Б., 2013). Поэтому холестаз является одной из важнейших терапевтических мишеней при заболеваниях печени.

Патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты при холестазе

Основными направлениями в терапии синдрома холестаза признаны устранение причинного фактора, восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от мембраны гепатоцита до кишечника и купирование клинических симптомов заболевания. Этиотропное лечение многих заболеваний печени не разработано, а при алкогольных и лекарственных холестазах абстиненция

и отмена причинных препаратов также далеко не всегда приводят к разрешению холестаза, поэтому большинству пациентов назначается патогенетическое и симптоматическое лечение.

Урсодезоксихолевая кислота — третичная гидрофильная желчная кислота, которая в отличие от гидрофобных желчных кислот не оказывает цитотоксического действия. При систематическом приеме препаратов УДХК она становится основной желчной кислотой в гепатоцитах и в составе желчи (96–99% общего пула), вытесняя из оборота токсичные желчные кислоты — холевую, хенодесоксихолевую, литохолевую. Благодаря нормализации состава желчных кислот УДХК улучшает гепатобилиарный транспорт и реологические свойства желчи, а также оказывает холеретический эффект, поэтому в настоящее время является средством выбора для терапии холестатического синдрома различной этиологии. Кроме того, УДХК защищает мембраны гепатоцитов и холангиоцитов от повреждения токсическими желчными кислотами, поэтому может считаться гепатопротектором. Изучаются и другие полезные эффекты УДХК — гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антиапоптотический. Предполагаемые механизмы действия УДХК при холестазе показаны на рисунке.

До конца не ясно, какой из этих механизмов играет решающую роль в эффективности УДХК при лечении холестатических заболеваний печени. Очевидно, эффективность зависит как от особенностей заболевания, так и от его стадии. Например, на ранних стадиях первичного билиарного цирроза, когда экскреторная функция клеток печени еще не нарушена, защита холангиоцитов от токсического действия желчных кислот более значима, чем стимуляция билиарной секреции, в то время как на поздних стадиях стимуляция билиарной секреции имеет большее значение в предотвращении задержки в гепатоцитах гидрофобных желчных

кислот и других токсичных веществ (Paumgartner G., Beuers U., 2004).

На фармацевтическом рынке Украины УДХК представлена целым рядом генерических препаратов отечественного и зарубежного производства. В их числе — хорошо зарекомендовавший себя препарат Урсолив («Мега Лайфсайдсиз»).

Клиническое применение УДХК при холестатических заболеваниях

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL, 2009) рекомендует обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде холестатических заболеваний печени — первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, муковисцидозе, прогрессирующем семейном холестазе 3 типа (PFIC 3), внутрипеченочном холестазе беременных, а вопрос о ее применении при лекарственном холестазе и доброкачественном семейном холестазе является предметом обсуждения (Барановский А.Ю. и соавт., 2012).

Доза УДХК 13–15 мг/кг массы тела в сутки при большинстве холестатических заболеваний имеет преимущество по соотношению эффективности (по биохимическому ответу) и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами (Angulo P., Dickson E.R., Thorneau T.M. et al., 1999).

Длительный, пожизненный прием препаратов УДХК является единственным общепринятым подходом к консервативному лечению такого истинно холестатического заболевания, как первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Известно, что такая терапия значительно и достоверно улучшает течение этой тяжелой болезни; единственной альтернативой остается трансплантация печени. Клиническая эффективность УДХК при ПБЦ оценена в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Показано, что применение ее в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки у пациентов с ПБЦ приводило к снижению в сыворотке крови уровня основных лабораторных маркеров холестаза, замедляло прогрессирование заболевания и способствовало увеличению продолжительности жизни больных без трансплантации печени (Byrne J.A. et al., 2002; Corpechot C. et al., 2000; Miloshevski M. et al., 2000; Широкова Е.Н., Золотаревский В.Б., 2002). Исследование с участием 192 пациентов, получавших УДХК в течение от 1,5 до

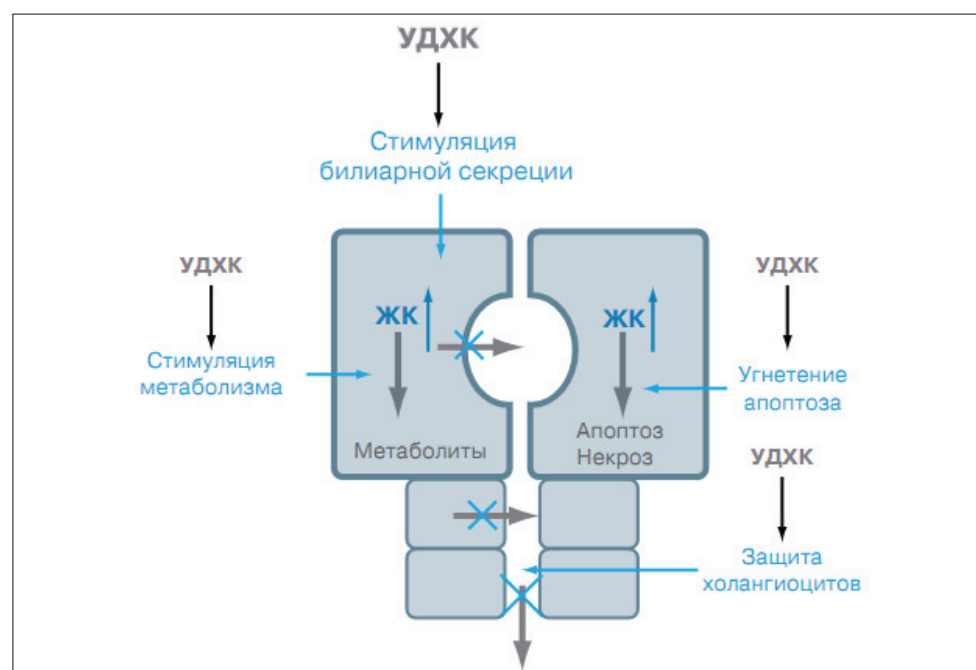


Рис. Предполагаемые механизмы действия УДХК при холестазе (Широкова Е.Н. и соавт., 2007)

14 лет, показало, что выживаемость у «ответчиков» на УДХК (ответ оценивался по уровню снижения активности ЩФ) была выше предсказанной по прогностической модели клиники Мейо и сопоставимой с общепопуляционной (Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al., 2000).

Некоторые российские авторы описывают положительный клинический эффект УДХК у пациентов с хроническим гепатитом алкогольной этиологии: уменьшение выраженности астенического и диспептического синдромов, кожного зуда, снижение активности биохимических маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТП, ЩФ), уменьшение содержания общего билирубина в сыворотке крови (Ткачев А.В. и соавт., 1998; Маевская М.В., Бугаев А.О., 2006).

Е.Н. Широкова и соавт. (2007) изучали эффективность комбинированной терапии с включением УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут у 20 больных с холестатической формой алкогольной болезни печени (у 8 из них выявлена холестатическая форма алкогольного гепатита, а у 12 – холестаз на фоне алкогольного цирроза печени) и у 20 пациентов с ПБЦ (11 пациентов с I–II стадиями и 9 пациентов с III стадией заболевания). У всех больных на фоне 24-недельной терапии с применением УДХК отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических показателей. У большинства пациентов с ПБЦ III стадии в динамике сохранялись слабость, кожный зуд, желтушность кожи и склер, повышение уровня маркеров холестаза в сыворотке крови, гипоальбуминемия, однако перехода ПБЦ III стадии в ПБЦ IV стадии выявлено не было. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности УДХК в комплексной терапии данных заболеваний, особенно на ранних стадиях ПБЦ.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, в том числе обусловленный одним из наиболее часто вызывающих гепатотоксичность препаратов – амоксициллином/клавуланатом (Katsinelos P., Vasiladis T., Xiarchos P. et al., 2000).

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) характеризуется кожным зудом с незначительным или умеренным повышением уровня аминотрансфераз и желчных кислот, появляющимися со второго или третьего триместра беременности и исчезающими сразу после родов. Хотя ВХБ не считается серьезной медицинской проблемой ввиду хорошего прогноза для матери, клинические исследования указывают на его связь с высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов, включая преждевременные роды, дистресс и даже внутриутробную гибель плода. УДХК является единственным средством фармакотерапии холестатических заболеваний печени во время беременности, которое рекомендовано Американской гастроэнтерологической ассоциацией (Mahadevan U. et al., 2006). Выбор экспертов обусловлен тем, что УДХК хорошо переносится и считается безопасной для беременной и плода. УДХК не только защищает гепатоциты печени матери от повреждающего действия токсичных желчных кислот, но и снижает риск их попадания в амниотическую жидкость и кровотока плода.

Y. Vaseq et al. (2012) выполнили систематический обзор 9 рандомизированных контролируемых исследований (из них 3 двойных слепых), в которых сравнивались результаты различных способов лечения ВХБ. Проанализированы данные о 454 пациентках, из которых 207 получали только препараты УДХК, 70 – плацебо, 42 – холестирамин, 36 – дексаметазон в течение 1 недели, затем плацебо 2 недели, 65 – S-аденозилметионин, 34 не получали никакого лечения. Результаты применения всех вышеперечисленных медикаментозных средств были попарно сравнены с данными использования плацебо и препаратов УДХК. Прием

УДХК в сравнении с остальными препаратами с высокой достоверностью уменьшал кожный зуд ($p < 0,001$), способствовал нормализации показателей АЛТ ($p < 0,001$) и АСТ ($p < 0,001$), уровня желчных кислот в сыворотке крови ($p < 0,001$). Кроме того, на фоне лечения УДХК отмечалось достоверное снижение частоты преждевременных родов ($p < 0,01$), улучшение состояния плода ($p < 0,01$) и значительно меньшая потребность в нахождении новорожденных в отделении интенсивной терапии ($p = 0,046$). Авторы считают, что проведенный метаанализ позволяет говорить о серьезной доказательной базе эффективности УДХК при ВХБ. Прием УДХК приносит очевидную и весьма ощутимую пользу как беременной, так и плоду.

Е. Wikstrom Shemer et al. (2012) исследовали морфологические изменения в плаценте после родоразрешения женщин с синдромом внутрипеченочного холестаза.

Сравнивалась морфология плаценты от женщин с нормальным протеканием беременности и женщин с холестазом, не получавших лечения, и пациенток, принимавших препараты УДХК. Оценивались общий объем плаценты, площадь поверхности ворсинок и капилляров, число синцитиальных узлов, показатели развития коллагена. Авторы установили, что ВХБ неблагоприятно отражается на состоянии плаценты, что чрезвычайно опасно для плода. В плацентах обследованных, получавших УДХК, наблюдалось существенное сокращение развития коллагена по сравнению как с пациентками, не получавшими лечения, так и с женщинами, принимавшими другие препараты. Результаты исследования являются дополнительным подтверждением целесообразности применения УДХК у данной категории пациенток. УДХК благоприятно влияет не только на состояние беременной женщины, но и на

морфологические характеристики плаценты, что является залогом благополучного развития плода.

Выводы

Таким образом, внутрипеченочный холестаз является распространенным клинико-биохимическим синдромом, определяющим особенности течения и прогноз многих хронических заболеваний печени, а при холестазе беременных – перинатальные исходы. Универсальным средством терапии холестаза любой этиологии является УДХК, эффективность и безопасность которой доказаны в клинических исследованиях и на практике. В Украине качественный препарат УДХК в капсулах с дозировкой по 250 мг доступен под названием Урсолив («Мега Лайфсайенсиз»).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



капсулы
250 мг
№50

УРСОЛИВ

Урсодезоксихолевая кислота

Время растворять камни

MEGA
We care

Информация для врачей и работников здравоохранения
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО «МЕГА ЛАЙФСАЙЕНСИЗ ПАБЛИК КОМПАНИ ЛИМИТЕД» В УКРАИНЕ:
03035, г. Киев, Соломенская пл. 2, офис 100
Тел.: (044)248-80-16, тел./факс: (044)537-01-60

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Ю.В. Линеvский, д.м.н., профессор, К.Ю. Линеvская, к.м.н., П.Г. Фоменко, к.м.н., К.А. Воронин, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Современные подходы к диетотерапии больных с синдромом раздраженного кишечника

Согласно Римским критериям III (2006) синдром раздраженного кишечника (СРК) является третьим по частоте заболеванием системы органов пищеварения, которое встречается у 5-10% взрослого населения развитых стран [7]. В числе факторов, имеющих отношение к формированию СРК, – генетическая предрасположенность, висцеральная гиперчувствительность, нарушение центральных регуляторных механизмов, сенсорно-моторная дисфункция, негативные привычки в питании, нервно-психический стресс, фактор патологической интестинальной микрофлоры [19].

В зависимости от преобладающего нарушения пассажа по кишечнику принято различать: СРК с диареей (частота жидкого стула – более 25% времени, а плотных каловых масс – менее 25%), СРК с запорами (твердый стул более 25%, а жидкий – менее 25% времени), СРК смешанного или циклического характера (разжиженный или твердый кал более 25% времени).

По характеру триггерных факторов наряду с постинфекционным и стресс-индуцированным различают СРК, индуцированный приемом пищи [3, 13, 27].

Для нивелирования симптомов СРК показано использование психотерапии и ряда лекарственных средств. В их числе антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина), корректоры микробиоценоза кишечника (бактериофаги, антисептики, пробиотики, пребиотики), противодиарейные (угнетающие перистальтику кишечника – лоперамид и др., обволакивающие и адсорбирующие – каопектат, аттапульгит, лигнин и др.) или слабительные препараты (набухающие и разжижающие – из семян подорожника и др., осмотические – макроголь, лактулоза и др.). Улучшению опорожнения кишечника могут способствовать прокинетики (итоприд, любипростон). Для устранения метеоризма показано использование пеногасителей (симетикон, диметикон), препаратов пищеварительных ферментов.

В основе клинической симптоматики СРК (абдоминальной боли, метеоризма, нарушений стула) лежит расстройство двигательной и отчасти секреторной и когнитивной

функции толстой кишки. Основной симптом при СРК – абдоминальная боль, вызванная спазмом гладких мышц и гиперчувствительностью стенки кишки.

Поскольку гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли, то его купирование становится очень актуальной задачей, однако ее решение при органических и, особенно, функциональных расстройствах может представлять значительные трудности из-за комплексности патогенетических механизмов. Висцеральная гиперчувствительность в настоящее время рассматривается в качестве первичного механизма, отвечающего за возникновение и интенсивность болевого синдрома при СРК. Участие кальция в регуляции мышечного сокращения и релаксации, кишечной моторики и ноцицепции обосновывает его важную роль в патогенезе СРК. Ввиду важной роли кальция как в механизмах сокращения гладких мышц пищеварительного тракта, так и в формировании гиперчувствительности актуальными становятся вопросы эффективности и безопасности селективных блокаторов кальциевых каналов. Эти препараты в настоящее время занимают одно из центральных мест в международных рекомендациях по лечению СРК, в протоколах оказания медицинской помощи, утвержденных Министерством здравоохранения Украины, по лечению СРК, хронического холецистита, функциональных заболеваний желчных путей [4, 11].

Среди селективных миотропных спазмолитиков, блокаторов кальциевых каналов

необходимо выделить препарат пинаверия бромид (Дипетел) и подчеркнуть его преимущества:

- обладает высокой спазмолитической активностью;
- устраняет гиперчувствительность кишечника, вызванную холецистокинином, гастрином и субстанцией Р;
- действует на все три состояния Ca^{2+} -канала – покоя, инактивации и открытое состояние;
- удлиняет время общего толстокишечного транзита при диарее – эффективно купирует диарею, сочетающуюся с гипермоторикой кишечника;
- ускоряет толстокишечный транзит у пациентов с запором, купирует спазм мышц толстой кишки;
- быстро устраняет спазм, боль и другие симптомы при функциональных заболеваниях кишечника;
- имеет надежную доказательную базу;
- на фоне его применения отсутствуют холинергические и нежелательные сердечно-сосудистые эффекты;
- обладает доказанными хорошей переносимостью и безопасностью;
- улучшает результаты рентгенологического исследования толстой кишки, снижая спастическую реакцию;
- оказывает спазмолитическое действие при дуоденальном зондировании;
- эффективен при других функциональных заболеваниях органов пищеварения (бескаменном холецистите, дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря, билиарном



Н.Б. Губергриц

панкреатите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагите, гастродуодените). Это подтверждено доказательными исследованиями, в частности в нашей клинике выполнено диссертационное исследование, в котором убедительно продемонстрирована эффективность пинаверия бромид в лечении хронического билиарного панкреатита за счет эффективного купирования спазма сфинктера Одди и улучшения оттока панкреатического секрета [1].

Существуют различные точки зрения относительно значения факторов питания в лечении СРК – от полного его отрицания до конкретных подходов в решении этого вопроса, наметившихся в основном в последнее время. Это обусловлено значительной неоднородностью СРК по этиопатогенезу, клиническому течению, а также недостаточностью доказательной базы влияния различных продуктов питания на патогенетические механизмы указанного заболевания. Согласно современным международным рекомендациям в схемах лечения пациентов с СРК важная роль отводится коррекции характера питания, на что было обращено особое внимание в ходе симпозиума «Ведение трудного больного с синдромом раздраженной кишки» в рамках XX Объединенной европейской гастроэнтерологической недели в г. Амстердаме (2012) [2, 14].

Предпосылками к коррекции питания у пациентов с СРК являются наличие пищевой непереносимости у 20-67% таких больных в сравнении с 5-45% в общей популяции, или в 2-4 раза чаще при СРК, чем при

Таблица 1. Диета для больных СРК с диареей

Группы продуктов	Рекомендуются	Исключаются
Хлеб и мучные изделия	Из безглютеновой, овсяной, рисовой и кукурузной муки	Из пшеничной, ржаной и ячневой муки
Мясо и птица	Нежирные (говядина, курица, индейка, кролик и др.)	Жирные сорта (баранина, свинина, гусь, утка), жареные колбасы, паштеты, копчености, консервы
Жиры	Сливочное и растительные (оливковое, арахисовое, ореховое и др.)	Гидрогенизированные (спрэды, маргарин и др.)
Рыба	Нежирные, сваренные на воде или на пару	Жирные виды, жареная, копченая, маринованная, консервы
Яйца	В любом виде	
Молочные продукты	Безлактозное молоко (рисовое, соевое, миндальное, кокосовое, овсяное), зрелые твердые сыры, изготовленные по традиционным рецептам (пармезан, чеддер, швейцарский, камамбер и др.), и плавленые	Козье, коровье, овечье молоко, в натуральном виде, густое, сухое, сыворотка, мягкие незрелые сыры, сметана, сливки, заварные кремы, кефир, йогурт, мороженое
Крупы и макаронные изделия	Гречневая, рисовая, овсяная крупа, пшено	Перловая, манная, ячневая, пшеничная крупа и макаронные изделия
Супы	Гречневый, рисовый, овсяный, с разрешенными к употреблению овощами	Из не рекомендованных к употреблению овощей и круп
Овощи	Морковь, картофель, кабачки, тыква, помидоры, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, сельдерей, кукуруза, пастернак, баклажаны, шпинат, салат, зеленый лук, китайская капуста, репа	Артишок, грибы, капуста, в том числе брюссельская, цветная, брокколи, красная свекла, зеленый перец, спаржа, лук-порей, чечевица, фасоль, горох, соя, чеснок
Фрукты, сладкие блюда и сладости	Черная смородина, черника, бананы, клубника, малина, киви, цитрусовые, спелый виноград, клюква, дыня, маракуйя, грецкие, кедровые, миндальные орехи, тыквенные семечки, семена кунжута, арахис, ананас, ревень, сахар, глюкоза, патока, подсластители, не заканчивающиеся на «-ол» (аспартам, сукралоза, сахарин, стевия)	Яблоки, груши, манго, персик, арбуз, нектарин, абрикос, папайя, хурма, авокадо, ежевика, вишня, слива, в т.ч. чернослив, сухофрукты (кроме перечисленных – финики, инжир, изюм), кукурузный сироп с фруктозой, фруктоза, мед, щербет, искусственные подсластители (ксилит, сорбит, маннит, изомальтит, мальтит), шоколад
Приправы и пряности	Бasilik, имбирь, кориандр, майоран, мята, петрушка, розмарин, лимонник, тимьян, орегано, перец, соль, уксус, соевый соус	Укроп, цикорий
Напитки	Соки из разрешенных фруктов и овощей (черничный, черносмородиновый, гранатовый и др.), зеленый чай	Газированные, с молоком, хлебный квас, холодные, из не рекомендованных к употреблению фруктов и овощей, крепленые вина

Таблица 2. Диета для больных СРК с запорами

Группы продуктов	Рекомендуются	Исключаются
Хлеб и мучные изделия	Из овсяной, рисовой, кукурузной муки, овсяные отруби	Из пшеничной, ржаной и ячневой муки
Мясо и птица	Различные, лучше жилистые, нежирные, куском, птица с кожей, студень	Колбасы, паштеты
Жиры	Масло сливочное и растительные (оливковое, арахисовое, ореховое и др.)	Гидрогенизированные (маргарин, спрэды и др.)
Рыба	Разных сортов и видов	
Яйца	Всмятку и в блюдах	Вкрутую
Молочные продукты	Безлактозное молоко, рисовое, соевое, миндальное, кокосовое, овсяное, зрелые твердые сыры, изготовленные по традиционным рецептам (пармезан, чеддер, камамбер, швейцарский и др.), и плавленые, в небольших количествах кефир и йогурты с разрешенными к употреблению фруктами и подсластителями (однодневные), молочнокислый творог	Натуральное, сухое, густое молоко (коровье, козье, овечье), сыворотка, мягкие незрелые сыры, сметана, сливки, заварные кремы
Крупы и макаронные изделия	Цельное зерно гречневой (ядрица), рисовой (коричневый рис), овсяной крупы, пшено	Перловая, манная, ячневая, пшеничная крупа и макаронные изделия
Супы	Рисовый, гречневый, из разрешенных к употреблению овощей (зеленой фасоли, моркови, баклажана и др.), с фрикадельками, уха	Из не рекомендованных к употреблению овощей и круп
Овощи	Тыква, картофель, морковь, кабачки, оливки, спелые помидоры, сладкий перец, кукуруза, сельдерей, зеленая фасоль, пастернак, баклажаны, шпинат, салат, огурцы, зеленый лук, китайская капуста, брюква, репа	Грибы, капуста, в том числе цветная, брюссельская, красная свекла, репа, спаржа, зеленый перец, брокколи, лук-порей, чечевица, фасоль, соя, чеснок, горох, артишок
Фрукты, сладкие блюда и сладости	Бананы, малина, клубника, киви, виноград, цитрусовые, клюква, дыня, ананас, маракуйя, ревень, грецкие, кедровые, миндальные орехи, арахис, тыквенные семечки, семена кунжута, сахар, глюкоза, патока, подсластители, не заканчивающиеся на «-ол» (аспартам, сукралоза, сахарин, стевия)	Яблоки, груши, манго, персик, арбуз, нектарин, абрикос, папайя, хурма, авокадо, ежевика, вишня, слива, в т.ч. чернослив, сухофрукты (кроме перечисленных – финики, изюм), кукурузный сироп с фруктозой, фруктоза, мед, щербет, искусственные подсластители (ксилит, сорбит, маннит, изомальтит, мальтит), шоколад, крепленые вина (портвейн, херес и др.)
Приправы и пряности	Бasilik, имбирь, кориандр, майоран, мята, петрушка, розмарин, лимонник, тимьян, орегано, перец, соль, уксус, соевый соус	Укроп, цикорий
Напитки	Сок из разрешенных фруктов и овощей (томатный, морковный, банановый и др.), некрепкий зеленый чай, воды не менее 2,0-2,5 л в сутки	Газированные, хлебный квас, из не рекомендованных к употреблению фруктов и овощей

его отсутствию; отказ пациентов с СРК от некоторых пищевых продуктов из-за убежденности в их потенциальной вредности или по причине неприятных ощущений после их употребления: жирной (69%), молочной (54%), углеводистой пищи (43%), кофе (41%), алкоголя (27%), мяса (21%) и увеличения количества потребляемой клетчатки (58%) [6, 12].

Имеются данные о возможной связи симптомов СРК с непереносимостью некоторых пищевых продуктов — молочных, пшеницы, яиц, содержащих большое количество салицилатов и аминов [6]. В частности, непереносимость лактозы при СРК встречается у 1/3 больных, что чаще, нежели в общей популяции [24].

Отмечено, что провокацию симптомов СРК может вызывать фруктум — подсластитель на основе фруктозы, содержащийся в безалкогольных напитках и во многих готовых продуктах. Уменьшение выраженности симптомов СРК наблюдалось при ограничении употребления углеводов в течение 4 недель [23, 26]. В многоцентровых исследованиях, посвященных оценке применения клетчатки в лечении больных СРК, не выявлено ее однозначного эффекта. Лишь исфагула или псилиум продемонстрировали пользу при использовании в дозе 10 г с постепенным ее увеличением до 20-30 г пищевой клетчатки в сутки [6].

В настоящее время достоверно установлено, что алиментарными триггерами СРК являются три основные группы пищевых веществ:

1) пищевые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты — маннит, ксилит, сорбит, мальтит, изомальтит), объединяемые под названием FODMAP (от первых букв «Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols») и относящиеся к семейству плохо всасываемых короткоцепочечных углеводов, которые склонны к сбраживанию в присутствии кишечных бактерий;

2) химические компоненты пищи, способные стимулировать энтеральную нервную систему;

3) глютен-компонент клейковины злаковых (пшеницы, ржи, ячменя) у лиц, не страдающих целиакией [18, 21].

Плохое всасывание фруктозы (содержится в спелых фруктах) наблюдается при превышении ее количества над уровнем глюкозы. Недостаточное усвоение лактозы (содержится в молоке) обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью выработки в тонкой кишке фермента лактазы. Фруктаны (содержатся в зерновых и овощах) плохо усваиваются из-за нехватки фермента, расщепляющего фруктозо-фруктозные соединения. Проблема усвоения галактанов (содержатся в бобовых) связана с практическим отсутствием в кишечнике соответствующих ферментов, обеспечивающих их гидролиз. В результате FODMAPs вызывают растяжение кишечного просвета за счет увеличения объема содержащейся в кишке жидкости на почве их осмотической активности или посредством газообразных продуктов, образующихся в процессе бактериальной ферментации углеводов (водород, углекислый газ, метан и др.) [9, 14, 16], что при гиперсенситивности рецепторов кишечной стенки, наличии кишечного дисбиоза и ускоренном продвижении по кишечнику ведет к манифестации симптомов СРК, таких как метеоризм, урчание, диарея или запор.

FODMAPs вследствие более низкой сывороточной концентрации триптофана оказывают у молодых женщин мягкий депрессивный эффект и при использовании в больших количествах вызывают у пациентов с СРК чувство усталости. Олигосахариды как представители FODMAPs, применяемые в небольших количествах, обеспечивают пробиотический эффект, поскольку метаболизируются бифидо- и лактобактериями [9].

Необходимость соблюдения диеты с низким содержанием FODMAPs («диеты low FODMAPs», предложенной австралийскими диетологами P.R. Gibson и S.J. Shepherd) у больных СРК имеет серьезную доказательную базу. В рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследованиях назначение

диеты с низким содержанием FODMAPs способствовало уменьшению выраженности симптомов СРК [8, 10, 19], причем FODMAPs у пациентов с СРК вызвали дозозависимые проявления заболевания [10, 20].

В числе продуктов, богатых FODMAPs, в частности фруктозой, — яблоки, груши, арбузы, мед, фруктовые соки, сушеные фрукты, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы; лактозой — молоко (коровье, овечье, козье), йогурт, мягкие сыры (рикотта, творог); фруктанами и галактанами — пшеница, рожь, чеснок, лук, артишоки, спаржа, инулин, соя, лук-порей, бобы, чечевица, капуста, брюссельская капуста, брокколи; полиолами — косточковые плоды, авокадо, грибы, цветная капуста, сахарные спирты (ксилит, сорбит, маннит, мальтит, изомальтит).

Следует иметь в виду, что выраженность симптомов СРК при употреблении FODMAPs зависит не только от их количества, но и от особенностей их усвоения в кишечнике.

Симптомы СРК могут усиливаться в большей степени при употреблении продуктов, содержащих лактозу и сахарозу, у больных с недостаточной продукцией тонкой кишкой ферментов, обеспечивающих их усвоение (соответственно лактазой и сахаразой — изомальтазой), что может быть верифицировано с помощью водородного дыхательного теста с лактозой или путем изучения указанной ферментативной активности в биоптате тонкой кишки. Провокации симптомов СРК способствуют также избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки и ускоренный тонкокишечный транзит.

С учетом вышеизложенного следует отдавать предпочтение альтернативным продуктам с более низким содержанием FODMAPs [22, 24]: по фруктозе — цитрусовые, ягоды, бананы, виноград, нектарины, дыня, киви; по лактозе — безлактозные молокопродукты, рисовое молоко, твердые сыры; по фруктанам и галактанам — крахмалсодержащий рис, кукуруза, картофель, из овощей —

тыква, салат, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, помидоры, баклажаны; по полиолам — сахар, глюкоза, подсластители, не заканчивающиеся на «-ол» (сукралоза, аспартам, стевия и др.). Небольшое количество FODMAPs содержится в необработанных мясных продуктах.

Высокий эффект от использования «диеты low FODMAPs» отмечается у больных СРК с метеоризмом и диареей [8, 10].

Важно также ограничивать употребление с пищей потенциально биологически активных химических веществ, которые являются основными афферентными стимуляторами энтеральной нервной системы и могут формировать висцеральную гиперчувствительность, играющую важную роль в патогенезе СРК. В их числе продукты, содержащие в значительном количестве салицилаты (особенно растительного происхождения), консерванты, красители и усилители вкуса (бензоаты,

Продолжение на стр. 44.



Дицетел®

пинаверия бромид

Симптоматическое лечение боли, кишечного дискомфорта при дисфункции кишечника¹



Краткая информация о препарате ДИЦЕТЕЛ® (DICETEL®) (пинаверия бромид)

Регистрационное свидетельство: №UA/0007/01/01
Действующее вещество: 1 таблетка содержит пинаверия бромид 50 мг;
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
АТС A03A X04. Препараты, которые применяют при функциональных желудочно-кишечных расстройствах.

Показания.
 • Симптоматическое лечение боли, временных кишечных расстройств и кишечного дискомфорта, связанных с функциональными нарушениями кишечника.
 • Симптоматическое лечение боли при дисфункции желчевыводящих путей.
 • Подготовка к рентгенологическому исследованию кишечника с использованием бария.

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных компонентов препарата.

Способ применения и дозы.
Взрослым:
 • Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку 3 раза в день или 2 таблетки 2 раза в день.
 • В случае необходимости эту дозу можно увеличить до 2 таблеток 3 раза в день.
 • В ходе подготовки к рентгенологическому обследованию кишечника с использованием бария доза препарата составляет по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 дней перед обследованием.
 Таблетки необходимо глотать, не разжевывая и не рассасывая, запивая стаканом воды, во время еды, чтобы избежать контакта пинаверия со слизистой оболочкой пищевода.

Побочные реакции.
 Точную частоту возникновения побочных реакций оценить невозможно (частота неизвестна).
 Со стороны желудочно-кишечного тракта — абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота и дисфагия. Со стороны кожи и подкожной клетчатки — сыпь, зуд, крапивница и эритема. Со стороны иммунной системы — гиперчувствительность.

Особенности применения.
 Из-за риска поражения пищевода необходимо тщательно соблюдать инструкции по применению препарата. Это лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.
 Применение в период беременности или кормления грудью.
 Клинические данные о применении пинаверия бромидом беременным отсутствуют. Дицетел® следует применять в период беременности только в случае крайней необходимости. Назначение пинаверия бромидом в конце беременности может повлиять на нервную систему новорожденного ребенка (гипотония, седативный эффект). Информация об экскреции Дицетел® в грудное молоко человека или животных недостаточна. Дицетел® не следует применять в период кормления грудью.
 Дети. Препарат не рекомендуется для применения детям.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.
 В клинических исследованиях было подтверждено отсутствие какого-либо взаимодействия между пинаверия бромидом и препаратами наперстянки, пероральными антидиабетическими средствами, инсулином, пероральными антикоагулянтами и гепарином.
 Одновременное применение холинолитического препарата может усиливать спазмолитическое действие.

Категория отпуска. По рецепту.
 Полная информация находится в инструкции для медицинского применения препарата.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
 Сообщить 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
 * Инструкция по медицинскому применению препарата Дицетел®.
 PR-UA-DIC-02(02/14)

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство Абботт в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 (044) 498-60-80. Факс: +38 (044) 498-60-81



Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Ю.В. Линеvский, д.м.н., профессор, К.Ю. Линеvская, к.м.н., П.Г. Фоменко, к.м.н., К.А. Воронин, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Современные подходы к диетотерапии больных с синдромом раздраженного кишечника

Продолжение. Начало на стр. 42.

сульфаты, нитраты и др.). Впрочем, не исключено, что повышенная чувствительность к указанным компонентам пищи может быть специфической. Последнее может быть установлено с помощью элиминационной диеты и плацебо-контролируемой провокации.

Веские доказательства наличия непереносимости глютена, не связанной с целиакией, у некоторых больных СРК [18, 21, 25] послужили основанием для постановки вопроса об ограничении в питании таких пациентов продуктов, богатых глютенон. Однако верификация таких больных возможна лишь путем использования элиминационных или провокационных диет, так как у них в крови не определяются ассоциированные с целиакией антитела. В связи с этим задачей исследователей является разработка биомаркеров непереносимости глютена без целиакии. Впрочем, необходимо иметь в виду, что одним из углеводных остатков пшеницы является фруктан, который может быть триггерным фактором, способным провоцировать появление функциональных нарушений со стороны кишечника. В то же время в экспериментах на мышах, экспрессирующих HLA-DQ8, показано, что глютен может вызывать нарушения нейромоторной функции и микробной флоры кишечника без морфологических признаков его повреждения [17].

Наряду с вышеизложенными дифференцированными ограничениями в питании больных СРК с запорами заслуживает внимания включение в рацион достаточного количества клетчатки. Однако увеличивать ее содержание в рационе следует постепенно (не более 3 г в неделю) до 25-30 г в сутки с одновременным употреблением значительного количества жидкости (до 8-10 стаканов в сутки). Без этого клетчатка тянет на себя воду из просвета кишки, что может усиливать запоры. Избыточное количество клетчатки может стимулировать метеоризм [24].

В числе продуктов, содержащих клетчатку в значительном количестве и не богатых FODMAPs, — овсяные отруби, крупы (гречневая, овсяная, пшено, коричневый рис), некоторые овощи (морковь, зеленая фасоль, оливки, кукуруза, огурцы, китайская капуста, репа, салат, шпинат, томаты, тыква, сладкий перец и др.), фрукты (бананы, киви, ягоды, цитрусовые, дыня и др.) [15].

Уменьшению метеоризма может способствовать ограничение употребления продуктов, обуславливающих газообразование, — бобовых (фасоль, горох, бобы, чечевица и др.), некоторых овощей (белокочанная, брюссельская, цветная капуста, брокколи, редис, брюква, кольраби, лук и др.), избыточного количества некоторых фруктов (сливы, яблоки, изюм и др.) и соков из фруктов, богатых FODMAPs (абрикосовый, сливовый, яблочный и др.), а также мяса, рыбы, яиц.

Следует иметь в виду, что у некоторых людей усилению газообразования способствует употребление жирной пищи [24].

С учетом вышеизложенного предлагаем возможные интегрированные диеты для больных СРК с диареей и для больных СРК с запорами (табл. 1, 2).

Диеты назначаются на 6 недель; при существенном улучшении в течение последующих 5 недель еженедельно последовательно через день рекомендуют пробно включать один из разновидностей FODMAPs. Так, первая неделя — полиолы (маннитол и сорбитол): 1/2 стакана грибов, 4 сушеных абрикоса; вторая неделя — дисахарид (лактоза): 250 мл молока или 200 мл йогурта; третья неделя — моносахарид (фруктоза): 2 чайные ложки меда; четвертая неделя — фруктаны (олигосахариды): 2 кусочка пшеничного хлеба; пятая неделя — галактаны (олигосахариды): 1/2 стакана чечевицы или бобовых. При возобновлении симптомов продукты, содержащие указанные разновидности

FODMAPs, в дальнейшем исключают из рациона, заменяя их альтернативными в пределах одной продовольственной группы, разнообразив при этом диету. При отсутствии эффекта после 6 недель соблюдения диеты следует учесть влияние природных химикатов и глютена.

Выводы

Доказана целесообразность ограничения в рационе больных СРК продуктов, богатых FODMAPs («диета low FODMAPs»). Научно обосновано внедрение стратегии ограничения употребления продуктов, богатых химически активными веществами и глютенон. Требуется индивидуальный отбор таких больных, что в настоящее время возможно лишь с помощью элиминационных и провокационных диет или теста активации базовых, осуществляемого in vitro, в отношении химических компонентов пищи [8].

Литература

1. Губергриц Н.Б. Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дилтиаземом / Н.Б. Губергриц, О.О. Челоманова // Журнал практического лікаря. — 2002. — № 3. — С. 33-40.
 2. Парфенов А.И. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, Г.А. Осипов // Русск. мед. журн. — 2006. — № 8. — С. 78-81.
 3. Парфенов А.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина // Лечащий врач. — 2010. — № 7. — С. 5-6.
 4. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»: Наказ від 13.06.2005 р. № 271 / Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/portal/dn_20050613_271.html
 5. Ткач С.М. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженной кишки / С.М. Ткач, А.К. Сизоненко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2. — С. 119-129.
 6. Ткач С.М. Пища как незаслуженно забытый фактор при синдроме раздраженной кишки / С.М. Ткач, А.А. Мартычук // Здоров'я України. — 2013. — № 3. — С. 23-26.
 7. Ткач С.М. Синдром раздраженной кишки: естественное течение и возможности противорецидивной терапии / С.М. Ткач // Гастроентерологія. — 2012. — № 2. — С. 5-8.
 8. Basophil activation test for the in vitro diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity / A. Rodriguez-Trabado, C. Camara-Hijon, A. Ramos-Cantarina [et al.] // Allergy Asthma Proc. — 2008. — Vol. 29. — P. 241-249.
 9. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome / H.M. Staudacher, K. Whelan, P.M. Irving [et al.] // Hum. Nutr. Diet. — 2011. — Vol. 24. — P. 487-495.
 10. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence / S.J. Shepherd, F.C. Parker, J.G. Muir [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 765-771.
 11. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome / American College of Gastroenterology IBS Task Force; L.J. Brandt, W.D. Chey, A.E. Foxx-Orenstein [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, Suppl. 1. — P. S1-S5.
 12. Food intolerance and the irritable bowel syndrome / R. Nanda, R. James, H. Smith [et al.] // Gut. — 1989. — Vol. 30. — P. 1099-1104.
 13. Functional bowel disorders / G. Longstreth, W. Thompson, W. Chey [et al.] // Gastroenterology — 2006. — Vol. 130. — P. 1480-1491.
 14. Gibson P.R. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach / P.R. Gibson, S.J. Shepherd // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25. — P. 252-258.
 15. Gibson P.R. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms / P.R. Gibson, S.J. Shepherd // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107, № 5. — P. 657-666.
 16. Gibson P.R. Personal view: food for thought western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis / P.R. Gibson, S.J. Shepherd // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21. — P. 1399-1409.
 17. Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgene mice / E.F. Verdu, X. Kuang, J. Natividad [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liv. Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P. G217-G225.
 18. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-control trial / J.R. Biesiekierski, E.D. Newnham, P.M. Irving [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106, № 3. — P. 508-514.
 19. Holzer P. Acid sensing by visceral afferent neurons / P. Holzer // Acta Physiol. (Oxf). — 2001. — Vol. 201. — P. 63-75.
 20. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome / D.K. Ony, S.B. Mitchell, J.S. Barrett [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25. — P. 1366-1373.
 21. Newnham E.D. Does gluten cause gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease? / E.D. Newnham // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 26 (Suppl. 3). — P. 132-134.
 22. Shephard S. Food intolerance management plan / S. Shephard, P. Gibson. — Camberwell: Penguin Books, 2011.
 23. Shephard S.J. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management / S.J. Shephard, P.R. Gibson // Am. Diet. Assoc. — 2006. — Vol. 106. — P. 631-639.
 24. Talley N.J. Conquering irritable bowel syndrome / N.J. Talley. — Shelton, 2012. — 175 p.
 25. Verdu E.F. Can gluten contribute to irritable bowel syndrome? / E.F. Verdu // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106. — P. 516-518.
 26. A very low-carbohydrate diet improves symptoms and quality of life in diarrhea predominant irritable bowel syndrome / G.L. Austin, C.B. Dalton, Y. Hu [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 706-708.
 27. WGO practice guideline — irritable bowel syndrome: a global perspective / Q. Eamonn, F. Michael [et al.] // World Gastroenterology Organisation, 2009.



М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Медицинский центр

Слепое дуоденальное в современной

Согласно статистическим данным МЗ Украины в последнее десятилетие наблюдается рост гастроэнтерологической патологии, и первые места принадлежат заболеваниям гастродуоденальной зоны и билиарного тракта (БТ). Так, в 2011 г. патология указанных отделов суммарно составила 2/3, или 63,8%, всех зарегистрированных случаев в структуре гастроэнтерологических заболеваний. При этом удельный вес гастрита и дуоденита равен 23,7%, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) — 14,7% (суммарно 38,4%), в то время как у хронического холецистита и хронического холангита он достиг 21,4%, желчнокаменной болезни (ЖКБ) — 4% (суммарно 25,4%). Таким образом, заболевания БТ широко распространены и требуют существенных затрат здравоохранения.

В настоящее время актуальность заболеваний БТ как медицинской проблемы продолжает возрастать. Исследование ассоциации ЖКБ с общей и специфической по причинам смертностью в проспективной популяционной выборке населения США (14 228 человек в возрасте 20-74 лет) показало, что у лиц с желчными камнями независимо от выполнения холецистэктомии наблюдается повышенная смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых причин и рака, локализованного в пищеварительной системе (Ruhl C.E., Everhart J.E., 2011). Если взаимовлияние БТ и сердечно-сосудистых поражений реализуется посредством метаболического пути холестерина, то онкологические процессы в большей степени обусловлены нарушением ряда звеньев межорганной нервно-гуморальной регуляции, приводящей к сбою регенераторных процессов тканей желудочно-кишечного тракта.

Особое значение в этой связи придается билиарной недостаточности, под которой понимают уменьшение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за один час после введения раздражителя (Ильченко А.А., Делюкина О.В., 2006). Это состояние неизбежно сопровождается изменением качественного состава желчи (снижением дебита основных компонентов) при часто встречающейся нормальной концентрации ее ингредиентов. Изменения пула желчных кислот и нарушения их энтеропатической циркуляции, в свою очередь, формируют клиническую картину билиарной недостаточности. Анализ клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных методов позволил провести сопоставление между дефицитом секреции холевой кислоты и выраженностью клинических симптомов. На этом основании билиарную недостаточность условно разделили на три степени: легкую, среднюю и тяжелую (табл.). Тяжелая степень билиарной недостаточности встречается при полном или частичном истечении желчи наружу при наружных желчных свищах или тяжело протекающих хронических гепатитах

с резко выраженной активностью и декомпенсированных циррозах печени.

Эффективность лечения пациентов с билиарной патологией в немалой степени зависит от понимания процессов желчеобразования и желчевыделения, поступления желчи и панкреатического сока в ДПК. Следует отметить, что основное физиологическое значение желчи заключается в эмульгировании жиров, активировании панкреатических и кишечных ферментов. С помощью желчи происходит всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. Желчь повышает перистальтику кишечника и оказывает бактерицидный эффект.

Основным принципом всей регулирующей системы желчеобразования и желчевыделения является разноуровневая саморегуляция. При этом существенное значение имеют гастроинтестинальные гормоны — холецистокинин (ХЦК) и секретин. ХЦК, как известно, синтезируется I-клетками ДПК, стимулирует панкреатическую секрецию, сокращение желчного пузыря, уменьшает тонус сфинктера Одди, снижает давление в билиарной системе. Секретин синтезируется в S-клетках желудка, ДПК (наибольшее количество) и тощей кишки. Этот гормон стимулирует секрецию воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков. В печени секретин активизирует образование желчи и сокращение желчного пузыря (ЖП), вызываемое ХЦК.

В обеспечении сократительной функции ЖП ведущая роль принадлежит парасимпатическому звену вегетативной регуляции. Показано, что преобладающее большинство нервных вегетативных ганглиев стенки ЖП представлено нейронами с холинергическим типом передачи нервного импульса. Раздражение слабым электрическим током терминалов вагуса в эксперименте инициирует опорожнение ЖП и соответствующее расслабление сфинктера Одди с усилением пассажа желчи. В настоящее время является признанным, что гуморальное действие холинергических агентов, в первую очередь ХЦК, реализуется опосредованно через парасимпатические

Таблица. Классификация билиарной недостаточности по степени тяжести

Показатели	Степень тяжести билиарной недостаточности		
	легкая	средняя	тяжелая
Суммарный дебит холевой кислоты, ммоль/час	0,6-1,2	0,1-0,5	< 0,1
Абдоминальная боль, чувство тяжести в правом подреберье и подложечной области	+ / ++	++ / +++	различные варианты
Признаки астенизации, похудение	+	++	+++
Непереносимость жирной пищи	+	++	+++
Нарушения стула	склонность к запорам	хронический запор	запоры, сменяющиеся поносами
Метеоризм	+	++	+++
Симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и витаминов группы В	+	++	+++ изменения в костях, ахолические кровотечения

амбулаторного обслуговування дітей і взрослых, г. Днепропетровск

зондирование: место в клинической практике

ганглионарные структуры. В частности, физиологический эффект ХЦК достигается путем инициации выброса медиатора ацетилхолина с пресинаптической мембраны синапса парасимпатического волокна. Подтверждением этому стали исследования, доказавшие, что сокращение ЖП, вызванное приемом пищи либо внутривенным введением ХЦК в дозе, соответствующей его физиологической постпрандиальной концентрации в сыворотке крови, прерывалось введением атропина или холодовой блокадой вагуса.

Нарушения холинергии, не связанные с первично-органическими изменениями БТ, изначально носят функциональный характер. Как правило, это является первым звеном патогенетической цепи, приводящим при дальнейшем прогрессировании к патологическим изменениям БТ и нарушению пищеварения. Поэтому устранение дискоординации моторики БТ на ранних этапах ее формирования приобретает особое значение для успешной терапии.

Одним из методов диагностики заболеваний печени, желчных путей, поджелудочной железы, ДПК и, косвенно, желудка является дуоденальное зондирование. Впервые «катетеризировали» ДПК М. Einhorn (1909) и М. Gross (1910). Они использовали тонкий зонд, получивший в дальнейшем название зонда Эйнгорна. S. Meltzer (1917) и B. Loyon (1919) разработали прием введения в ДПК дуоденального зонда и в качестве раздражителя применили 33% раствор сернокислой магнезии. В. Loyon ввел обозначение А, В и С порций желчи.

Значение дуоденального зондового тьюбажа в клинической практике активно дискутировалось в начале прошлого века. Еще в 1924 г. в журнале Arch Intern Med (Chic) была опубликована статья, автор которой проанализировал литературу за предшествующие выходу статьи три года (всего около 50 публикаций). Автор указывал, что метод находится в центре внимания медицинских кругов, широко используется в Америке и Европе.

Клиническое применение дуоденального зондирования подробно описал А.М. Левин (1929). В настоящее время метод и его модификации (этапное хромотическое дуоденальное зондирование, модифицированные зонды) используются достаточно редко, в связи с возможностью проведения других неинвазивных и более информативных методов исследования. Тьюбж без зонда, или слепое зондирование с использованием сернокислой магнезии, впервые предложенное Г.С. Демьяновым в 1948 г., до сих пор имеет широкое распространение.

Слепое зондирование — процедура, улучшающая выделение желчи и устраняющая ее застой, который часто возникает при заболеваниях ЖП. Известны различные варианты его проведения. Однако в основе процедуры независимо от модификации лежит достижение нескольких воздействий на БТ: спазмолитического (медикаментозно и/или за счет прогревания области печени), холеретического и холинергического (путем использования желчегонного раздражителя).

Итак, тьюбж без зонда осуществляется следующим образом. Утром натощак после туалета и выполнения гигиенических процедур пациент ложится на правый бок, положив на область печени теплую грелку. Через 45 мин больной встает, принимает

в теплом виде выбранный желчегонный раздражитель и вновь ложится на правый бок с грелкой на область печени еще на 45 мин. Для повышения эффективности процедуры в течение вторых 45 мин рекомендуется дважды вставать (каждые 15 мин) для выполнения нескольких простых физических упражнений (дыхательные упражнения, приседания, наклоны туловища вбок, вперед-назад).

В качестве желчегонного раздражителя используются средства, относящиеся к группе холинергиков, которые повышают тонус ЖП и снижают тонус желчных путей, в результате чего желчь выходит в просвет кишечника. Для достижения рефлекса ЖП предложено много различных раздражителей: оливковое масло, сорбит (Fiatkowski G. и Zaigner J., 1963), 10% раствор поваренной соли (Рафес Ю.И. и Мезенцев Г.А., 1965), ксилит (Шелекетин И.И., 1969), питуитрин Р в дозе 1-2 мл (Ногаллер А.М., 1969) и др.

На практике в настоящее время для проведения процедуры используют дегазированную минеральную воду, сернокислую магнезию, сорбит, ксилит, отвар желчегонных трав, растительное масло, мед, яичные желтки. Врач должен выбрать средство, которое больше подходит данному пациенту. Например, сернокислая магнезия эффективно сокращает ЖП, но может обострить хронический колит у пациентов, имеющих проблемы с кишечником. В этом случае лучше назначить ксилит, сорбит, яичные желтки. Больным, у которых диагностирован хронический панкреатит, не рекомендуется проводить слепое зондирование с растительным маслом, так как при этом возможно обострение заболевания. Нельзя использовать средства, вызывающие аллергические реакции у пациента. Это могут быть яйца, мед, растительное масло, отвар желчегонных трав и др.

Любой желчегонный раздражитель необходимо принимать в подогретом виде (38-40°C). Ниже приведены возможные варианты и дозировка для взрослых:

- 0,5-1 стакан (1-1,5 стакана) дегазированной минеральной воды. При этом используют воды малой и средней минерализации типа Славяновская, Смирновская, Боржоми, Нарзан, Арзни, Поляна Квасова, Эссентуки № 17, Миргородская и др. Для усиления желчегонного эффекта можно добавить 1-2 чайные ложки сернокислой магнезии или соли «Барбара». Однако надо учитывать, что солевые слабительные при длительном использовании раздражающе действуют на слизистую оболочку кишечника, поэтому их применение должно быть ограничено 5-6 процедурами;
- 75-150 мл 25-33% раствора сернокислой магнезии;
- 2-4 столовые ложки сорбита, растворенного в 0,5 стакана воды;
- 1/2-1/4 стакана 20% раствора ксилита;
- 50-100 мл любого растительного масла, лучше оливкового. Масло нужно пить небольшими глотками, чтобы не возникло ощущения тошноты, и понемногу запивать теплой водой или слабым чаем, лимонным соком без мякоти (до 100 мл);
- 1 столовая ложка меда, растворенного в 0,5 стакана воды;
- «гоголь-моголь» — для приготовления берется 1-2 диетических яйца здоровых кур, отделяются желтки, на каждый желток добавляется 1 столовая ложка сахарного песка и 1 чайная ложка меда, смесь растирается до растворения сахара и подогревается.



М.Б. Щербина

На водных курортах используют следующие модификации метода.

1. Простой тьюбж (минеральной водой без добавления желчегонных веществ): утром натощак пациент выпивает медленно небольшими глотками 200-300 мл теплой (40-45°C) минеральной воды и ложится на правый бок с теплой грелкой на 40-50 мин, затем выпивает второй стакан воды и принимает прежнее положение на 40-60 мин.

2. Тьюбж с добавлением желчегонных веществ: натощак больной выпивает небольшими глотками стакан теплой минеральной воды, в которую добавляют 1 десертную ложку карловарской соли или соли «Барбара», сернокислой магнезии, ксилита или сорбита. В остальном методика выполнения аналогична вышеописанной, но во второй стакан воды желчегонные средства не добавляют.

3. Комбинированный (сложный тьюбж): пациент натощак принимает 10-20 г ксилита или сорбита, разведенного в 100-150 мл теплой воды, затем ложится на правый бок на грелку на 40 мин. После этого больной принимает 50 г растительного масла (оливкового или подсолнечного), а еще через 30-40 мин — 2 сырых желтка, которые можно заменить желчегонными препаратами.

В результате слепого зондирования стимулируется более энергичное сокращение ЖП, обеспечивается удаление из желчевыводящих путей и печени патологически измененной желчи, микробов, солей холестерина и билирубина в виде песка, устраняется застой в желчных ходах и протоках поджелудочной железы. После процедуры имеет место послабление стула за счет стимуляции кишечника выделившейся из ЖП желчью и/или солевых слабительных. Процедура считается эффективной, если пациент отмечает уменьшение тяжести и дискомфорта или появление некоторой легкости в правом подреберье, при регулярном проведении — стул становится более регулярным, ликвидируется метеоризм.

Принимать пищу после слепого зондирования рекомендуется через 1-1,5 ч. В этот день не следует переизбыток, рекомендуется воздержаться от кофе, белковой и жирной пищи, пить побольше жидкости. На следующий день возвращаются к обычному режиму.

Продолжительность курса определяется индивидуально. Обычно беззондовый тьюбж проводят в начале лечения 1 раз в неделю (1 мес); затем частота проведения уменьшается — 1 раз в 2 нед (1 мес) и 1 раз в месяц в течение полугодия.

Перед назначением курса слепого зондирования пациент должен быть обследован. С помощью лабораторно-инструментального комплекса проводят оценку общего состояния больного и состояния органов ЖКТ, наличие глистных инвазий (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз, описторхоз) и хронических вирусных гепатитов В и С. Выявление последних диктует соответствующее лечение.

К общим противопоказаниям для проведения беззондового тьюбажа относят все заболевания в острой стадии и состояния,

требующие стационарного лечения, злокачественные новообразования, болезни крови, психические заболевания, беременность независимо от срока, период менструации у женщин. Из заболеваний ЖКТ противопоказаниями служат эрозивно-язвенные поражения в любом отделе, декомпенсированные поражения печени, желтуха, склонность к поносам, врожденные и возникшие в результате заболеваний или после оперативных вмешательств нарушения анатомических структур (сужения, стриктуры).

Что касается выполнения беззондового тьюбажа при ЖКБ — единого мнения нет, однозначным противопоказанием является наличие приступов желчной колики. Ультразвуковое исследование БТ позволяет исключить острые воспалительные процессы в виде острого холецистита, холангита, вклинивания желчного камня в шейку ЖП или ущемление желчного камня в протоках, а также другие ситуации, связанные с хирургической патологией и являющиеся абсолютным противопоказанием.

При обсуждении этой темы всегда возникает вопрос: не может ли слепое зондирование с усилением выведения желчи привести к движению камней либо вклиниванию камня в шейку ЖП, либо застреванию камня в желчном протоке с развитием «острого живота»? Может. Однако с такой же частотой, как при проведении процедуры, эти состояния могут возникнуть у пациента с ЖКБ в любой момент. Напомним, мощнейшим физиологическим стимулятором, вызывающим сокращение ЖП и выделение желчи в кишечник, является пища. Интенсивное движение желчных камней может вызвать обильное физическое движение. Поэтому так важно при заболеваниях БТ своевременное проведение профилактических мероприятий.

В то же время нельзя не согласиться, что при ЖКБ относиться к слепому зондированию нужно с осторожностью. Даже при наличии «немых» камней и песка до начала проведения процедур рекомендуется пройти курс медикаментозной литотрипсии, основанный на применении урсодезоксихолевой кислоты в сочетании со спазмолитическими средствами.

Для профилактики появления во время слепого зондирования боли в правом подреберье, связанной с чрезмерно интенсивными сокращениями ЖП или отхождением солей в виде кристаллов и мелких желчных камней, накануне проведения процедуры и утром, в день процедуры, натощак рекомендуется принять спазмолитическое средство.

Выполнение данной процедуры показано в случае хронических заболеваний печени и желчных путей, сопровождающихся застоем желчи и формированием билиарной недостаточности, при запорах. Есть наблюдения, показывающие ее эффективность у пациентов с избыточной массой тела. При проведении слепого зондирования происходит уменьшение вязкости желчи, увеличение щелочности и содержания в ней билирубина, повышение холатоксестероинового коэффициента и относительной плотности, улучшение моторной функции ЖП. Таким образом, после проведения процедуры наблюдается уменьшение застоя желчи и одновременно улучшение функционального состояния печени, поджелудочной железы и других органов системы пищеварения. Это положительным образом сказывается на состоянии больного.

Следует помнить, что беззондовый тьюбж не излечивает от указанных заболеваний, а является одним из методов, улучшающих состояние БТ, позволяет улучшить нарушенное пищеварение и осуществить профилактику осложнения ряда хронических рецидивирующих заболеваний пищеварительной системы.

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

Трансплантация фекальной микробиоты — революционный прорыв в лечении инфекции *Clostridium difficile* и других заболеваний



С.М. Ткач

В 1978 году инфекция *Clostridium difficile* (*C. difficile*, CDI) была признана одной из основных причин развития антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита. С этого времени на всей территории Северной Америки и Европы распространенность, заболеваемость и смертность от инфекции CDI неуклонно возрастали. Анализ Национальной базы больничных выписок США за период с 1996 по 2003 г. показал, что частота установления диагноза CDI среди стационарных больных повысилась вдвое и составила 0,61 случая на 1 тыс. пациентов. В 2008 г. с помощью анализа статистических данных по учреждениям скорой медицинской помощи (12,5% от общего числа таких медицинских учреждений в США) был определен уровень распространенности CDI, который составил 13,1 случая на 1 тыс., что по меньшей мере было на порядок выше, чем ранее установленный показатель. Несмотря на то что распространенность CDI среди пожилых лиц непропорционально больше по сравнению с таковой среди молодых пациентов, частота госпитализаций по причине CDI увеличивается во всех возрастных группах, даже в педиатрической популяции. Ситуация с непрекращающимся ростом распространенности заболевания еще более усугубляется постоянно увеличивающейся частотой тяжелых случаев, о чем свидетельствует повышение уровня CDI-ассоциированной смертности. В частности, в США ежегодно от CDI-ассоциированных заболеваний умирает не менее 14 тыс. человек. Частично эти события связаны с инфицированием более вирулентными штаммами *C. difficile*, такими как риботип PCR 027/NAP1027, который характеризуется большим потенциалом в продукции токсина и более высокой резистентностью к антибиотикам, чем другие соизмеримые по клиническим проявлениям штаммы.

Рецидив CDI является одним из наиболее тяжелых и характерных в последнее время осложнений, и в 20-30% случаев он возникает в течение 30 дней после первичного проявления инфекции. При этом риск развития повторного рецидива удваивается после второго и последующих рецидивов. Известными факторами риска возникновения рецидива являются пожилой возраст, использование антибиотиков по показаниям для интеркуррентных, не-*C. difficile* инфекций, почечная недостаточность, иммунодефицит и прием кислотоснижающих препаратов. Наличие всего трех клинических критериев — возраст старше 65 лет, тяжелое течение заболевания и продолжительный прием антибиотиков после лечения первичного эпизода CDI — повышает вероятность рецидива почти до 90%. CDI также отягощает течение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые недавно были признаны дополнительным независимым фактором риска CDI. У больных с фоновыми ВЗК наличие CDI ассоциировано с увеличением тяжести колита, более высоким уровнем рецидивирования и ростом частоты колэктомии.

В настоящее время известно, что наличие нормальной здоровой кишечной микробиоты обеспечивает защиту от CDI. И наоборот, возникновение тяжелого дисбиоза на фоне повторного приема антибиотиков, в том числе метронидазола и ванкомицина, которые используются для лечения CDI, является, вероятно, одной из основных причин рецидивирования последней. Chang et al. одними из первых выполнили анализ фекальной микробиоты с помощью секвенирования 16S рРНК у семи больных с первичными и рецидивирующими формами CDI. Они наблюдали уменьшение видового разнообразия бактерий у всех обследуемых пациентов по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженное уменьшение видового разнообразия было обнаружено у трех больных с рецидивирующей CDI. У них нарушение микрофлоры кишечника отмечалось на таксономическом уровне с выраженным снижением количества *Bacteroidetes*, которые обычно являются одним из двух доминирующих типов бактерий в толстой кишке. Вместо этого доминирующими типами в кишечной микрофлоре у таких пациентов являлись *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, которые обычно представлены в микрофлоре толстой кишки в меньшинстве.

Основной целью антибиотикотерапии при рецидивирующей CDI является сохранение остаточной микрофлоры толстой

кишки и оптимизация ее восстановления. Для достижения этой цели с частичным успехом используются различные схемы антибиотикотерапии, в том числе длительное применение антибактериальных препаратов или последовательная пульс-терапия ванкомицином и рифаксимом. Новый макроциклический антибиотик фидаксомицин, который обладает узким спектром действия и не активен против рода *Bacteroides*, снижает риск рецидивирования первичной CDI на 50% по сравнению с ванкомицином. Однако лечение фидаксомицином не влияет на частоту рецидивов CDI, вызванных более вирулентным штаммом PCR 027/NAP1. Поэтому, несмотря на успехи в лечении CDI в целом, решить проблему CDI с помощью антибиотикотерапии возможно будет только в обозримом будущем.

Трансплантация фекальной микробиоты: принцип и история метода

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), также известная как «фекальная бактериотерапия», представляет собой одномоментную терапевтическую процедуру, которая позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке. В недавно проведенной серии клинических случаев было показано, что ТФМ донора пациенту с рецидивирующей CDI способствовала быстрому и устойчивому заселению толстой кишки последнего нормальными фекальными бактериями. До этого на фоне терапии ванкомицином у таких больных не удавалось добиться стойкого клинического ответа, а при применении фидаксомицина был достигнут лишь частичный контроль симптомов. В противоположность этому при ТФМ, проведенной путем инфузии во время колоноскопии, наблюдалась полная нормализация функционирования кишечника в течение 2 дней после лечения.

Наиболее ранняя публикация, посвященная ТФМ, была представлена Eiseman и соавт., которые еще в 1958 г. описали опыт использования клизм с фекалиями у пациентов с тяжелой или молниеносной формой псевдомембранозного колита. На протяжении многих десятилетий ТФМ проводилась всего в нескольких центрах во всем мире и, как правило, лишь в качестве крайней меры для больных с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*. На сегодняшний день зарегистрировано уже более 500 публикаций с описанием как отдельных клинических случаев, так и клинических исследований, в которых наблюдалась приблизительно 90% кумулятивная

эффективность в лечении рецидивирующей инфекции CDI и при этом не отмечалось никаких побочных эффектов. Начиная с 1958 г., когда Eiseman и соавт. была проведена первая ТФМ, во всем мире уже успешно выполнено более 5 тыс. процедур, продемонстрировавших свою эффективность при тяжелой рецидивирующей инфекции CDI, а также ВЗК (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) и синдроме раздраженного кишечника. Кроме того, в последние годы появились работы, свидетельствующие об эффективности ТФМ и при негastroэнтерологических заболеваниях — сахарном диабете и инсулинорезистентности, ожирении, рассеянном склерозе, паркинсонизме, ревматоидном артрите, идиопатической аутоиммунной пурпуре (рис.).

Расширение показаний для ТФМ стало возможным начиная с 2008 г., когда Томас Борода, гастроэнтеролог из Австралии, лечивший больных с дисбиозом кишечника путем пересадки кишечной микробиоты от другого человека-донора, пришел к выводу, что данный вид трансплантации часто улучшает состояние пациентов, страдающих другими заболеваниями,

в частности паркинсонизмом, рассеянным склерозом, синдромом хронической усталости и ревматоидным артритом. Предполагается аутоиммунная природа этих заболеваний. Согласно гипотезе Т. Бороды микробы, заселяющие кишечник, выделяют антигены, попадающие в кровяное русло, и запускают иммунный ответ. В зависимости от индивидуальных особенностей человека такой иммунный ответ может повреждать собственные ткани и органы. До тех пор, пока кишечник человека не будет полностью очищен от вредоносного антигена, иммунный ответ будет работать против самого организма.

В том же году Александр Червонский с коллегами из Университета Чикаго (США), работая с лабораторными мышами в безмикробной среде, обнаружили, что при заселении кишечника мышей бактериями, вызывающими аутоиммунный процесс, происходит повреждение клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, и у мышей возникает диабет 1 типа. Когда производили замену бактерий кишечника мышей другой микрофлорой, также обитающей в кишечнике человека, у большинства мышей наступало выздоровление от диабета.

В декабре 2011 г. группа бразильских исследователей опубликовала результаты исследований, которые еще раз продемонстрировали, насколько бактерии, заселяющие кишечник, могут влиять на иммунную систему организма и возникновение диабета. Ученые взяли для анализа линию мышей, невосприимчивых к инсулину из-за особенностей иммунитета, что характерно для диабета 2 типа, и заменили их бактериальную флору на другую.

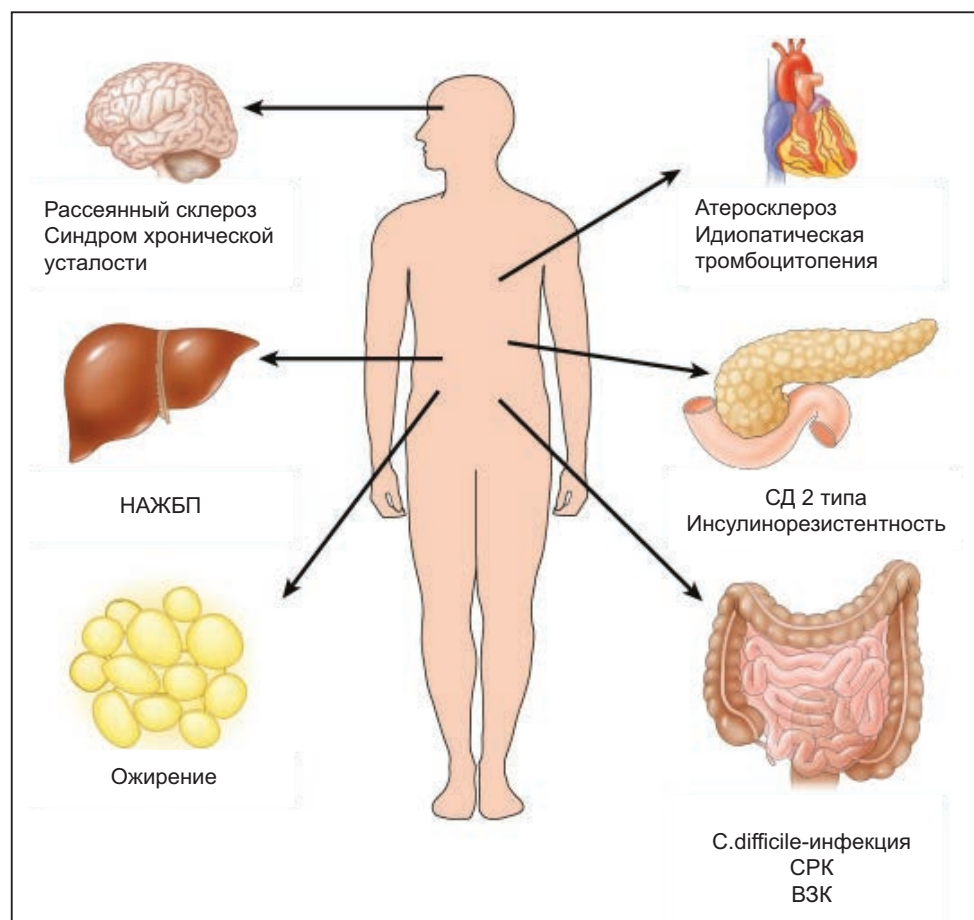


Рис. Существующие и перспективные показания для ТФМ (van Nood, Nieuwdorp, NEJV, 2013)

В результате у мышей исчезли признаки диабета, то есть они стали нормально реагировать на инсулин.

! Проведенные исследования способствовали тому, что успехи в изучении микробиоты кишечника человека и ее влияния на жизненные процессы в организме были признаны одним из десяти главных достижений науки за 2012 г. Клинический интерес к исследованию роли микробиоты человека в норме и при различной патологии резко усилился после усовершенствования и официального признания принципиально нового метода лечения, о котором идет речь в данной статье, — ТФМ. В частности, в октябре 2013 г. на XXI Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе ТФМ была представлена как одно из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии в 2013 г.

Подбор донора и подготовка образца для ТФМ

В силу риска трансмиссии патогенов в организм особо чувствительного в этом отношении пациента необходим тщательный подбор доноров для ТФМ. Ранее предпочтение отдавали супругам, родственникам или членам семьи. Теоретически эта тактика оправдана с точки зрения некоторых позитивных последствий выбора таких доноров, в частности речь идет о сопоставимой реципиенту микрофлоре в связи с аналогичным окружением или генетикой.

Согласно протоколу, разработанному американскими гастроэнтерологами Vaken и соавт., перед выполнением ТФМ следует детально оценить анамнез донора, провести полноценный физикальный осмотр, уделяя особое внимание состоянию желудочно-кишечного тракта и возможности его инфицирования. Перед проведением ТФМ осуществляют скрининг образцов фекалий и крови доноров на наличие патогенных микроорганизмов и вирусов. Большинство исследователей основываются на результатах полного общего анализа крови, функциональных биохимических проб печени, анализа на наличие гепатита А, В, С, ВИЧ, сифилиса, рутинного культурального исследования кала, выявления токсина *C. difficile* с помощью ПЦР, обнаружения яиц и цист в кале, антигена *Giardia*, паразитов. В более расширенных вариантах выполняют тестирование в отношении HTLV I/II, *Helicobacter pylori*, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, содержания в кале *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium*.

В случаях фульминантного течения *C. difficile*-колиты можно рассмотреть вариант исключения большей части из вышеприведенных тестов, если в качестве донора выступает сексуальный партнер, поскольку маловероятно, что пересадка кала в таком случае в значительной степени увеличит риск трансмиссии заболеваний сверх того, что уже выявляется при ранее имевшем место близком контакте.

В настоящее время считается, что донором может быть как родственник или знакомый пациента, так и незнакомый ему человек. Предполагается, что наиболее безопасным донором кишечной микрофлоры для больного является человек с такой же группой крови и схожими генетическими особенностями и образом жизни. Считается, что донор не должен разделять с пациентом жилое помещение, так как существует большая вероятность того, что они могут иметь один и тот же тип дефектной микрофлоры. Клинически донор должен иметь нормальный ежедневный стул и в последние 6 мес не принимать антибиотики, не иметь в анамнезе ВЗК, а также быть клинически здоровым. Донор также должен пройти обследование на наличие *C. difficile* для исключения бессимптомного носительства.

Обычно материал собирают в день трансплантации, в идеале — в пределах 6 ч. При работе со всеми образцами следует соблюдать общие меры предосторожности.

Для гомогенизации образца используют блендер, а также лишенные консервантов физиологический раствор натрия хлорида или 4% молоко для создания вязко-жидкостной суспензии. Консистенция должна быть приемлемой для прохождения через назогастральный зонд или канал колоноскопа. Образец следует применять немедленно в объеме 25–50 мл при введении через назогастральный зонд или 250–500 мл — с помощью колоноскопа либо удерживающей клизмы. Необходимо соблюдать осторожность в случае, если реципиенты получают иммуносупрессанты, препараты антител против фактора некроза опухоли, химиотерапию. Кроме этого, более высокий риск осложнений возможен у ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями печени в терминальной стадии или иными состояниями иммуносупрессии.

Процедура проведения ТФМ

Наиболее часто используемыми путями введения являются назогастральный или назоюнональный (с помощью зонда) и толстая кишка (с применением колоноскопа или клизмы). Чаще всего в настоящее время прибегают к кишечному пути ТФМ при помощи колоноскопа. При этом реципиентам предварительно назначается полная доза ванкомицина (125 мг 4 раза в сутки перорально) с отменой за 2 суток до запланированного проведения процедуры ТФМ. За день до процедуры пациентам назначается полиэтиленгликолевое слабительное, которое является стандартом в клинике при подготовке к колоноскопии и применяется до процедуры с целью удаления остаточных количеств антибиотика и фекалий. После этого больным проводится полное колоноскопическое исследование под общей седацией. При отсутствии очевидных признаков ВЗК выполняется биопсия слизистой оболочки с целью исключения лимфоцитарного колита. Большая часть подготовленного донорского материала (220–240 мл) вводится через биопсийный канал колоноскопа в терминальный отдел подвздошной кишки или в купол слепой кишки пациента. Также в некоторых случаях небольшие порции материала (50 мл) можно вводить в области толстой кишки, где был визуализирован выраженный дивертикулез. Проводимые восстановительные манипуляции идентичны тем, которые обычно используются во время стандартной колоноскопии. Упрощенный протокол ТФМ представлен в таблице.

При введении материала в нижние отделы желудочно-кишечного тракта при помощи клизмы реципиенту предварительно рекомендуется пероральный прием ванкомицина (500 мг дважды в сутки в течение 7 дней) с последующим однократным пероральным лаважем раствором полиэтиленгликоля с электролитами (3–4 л). После этого через клизму вводится 200–300 г кала донора, суспендируемого в 200–300 мл стерильного физиологического раствора. Пациентам рекомендуется удерживать клизму в течение не менее 6 ч. Предварительный прием лоперамида (2 мг, а затем дополнительно в дозе 2 мг каждые 2 ч, в общей сложности до 8 мг) может помочь

увеличить время удержания клизмы. Введение повторяют ежедневно в течение пяти дней. Во время лечения больным рекомендуется придерживаться диеты с высоким содержанием пищевых волокон, чтобы создать благоприятные условия для колонизации введенных бактерий.

Введение через верхние отделы желудочно-кишечного тракта — альтернативный путь введения через назогастральный или назоюнональный зонд. Подготовка пациента и кала аналогична процедуре, используемой в отношении больных, которым вводят трансплантат через нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Однако в дополнение к антибиотикам и слабительным пациенты должны получить определенную дозу ингибитора протонной помпы (например, омепразол 20 мг) накануне вечером и утром перед процедурой для снижения кислотности желудка. Процедура обычно проводится под наркозом; назоюнональный зонд вводят в тонкую кишку, размещение подтверждается рентгенологически перед выполнением инфузии. При использовании данного метода обычно достаточно однократной инстиляции от 25 до 30 г фекалий, разведенных в 50 мл физиологического раствора. В некоторых случаях зонд рекомендуется оставлять на месте в течение пяти дней для проведения повторных инфузий.

Очевидно, что положительный эффект процедуры ТФМ путем введения через зонд в желудок/тонкую кишку пациентов водной суспензии фекалий (30–50 г) обусловлен не самими микроорганизмами фекальной микробиоты, поскольку эффект от проведенной процедуры в некоторых исследованиях был зафиксирован уже через 2 ч. Следует заметить, что этот срок явно недостаточен для интенсивного размножения пересаженной микрофлоры донора и достижения сопряженного с этим положительного эффекта восстановления собственной микробиоты кишечника больных. С большой долей вероятности можно утверждать, что успешный опыт ТФМ, скорее всего, связан с компонентами фекалий, в частности с микробными экзотоксинами. Так, короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная) участвуют в энергообеспечении эпителия; пропионовая кислота и пропионат оказывают антибактериальное действие, осуществляют поставку субстратов глюконогенеза, а в совокупности с масляной кислотой и бутиратом участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия. Ацетат и бутират поставляют субстраты липогенеза; формиат активирует фагоцитоз; пропионат и пропионовая кислота блокируют адгезию патогенов к слизистой. Короткоцепочечные жирные кислоты и их соли, гамма-аминомасляная кислота и глутамат участвуют в поддержании ионного обмена и регулируют моторную активность кишечника; β-аланин выступает поставщиком субстратов для синтеза коферментов; масляная кислота и бутират усиливают местный иммунитет. Приведенный перечень микробных экзотоксинов, поступающих в кишечник в процессе

жизнедеятельности нормальной кишечной микробиоты, и их физиологические эффекты на уровне целостного организма свидетельствуют о больших потенциальных возможностях как микробных экзотоксинов, так и других компонентов кишечного содержимого в защите кишечника и организма от патогенных микроорганизмов. При этом формирование колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника и поддержание его нормального биоценоза, возможно, является одной из приоритетных функций микроорганизмов нормальной микрофлоры, но осуществляются они за счет микробных экзотоксинов.

Барьеры на пути к широкому использованию ТФМ

Недостаточно широкое применение ТФМ в настоящее время обусловлено наличием нескольких нетривиальных практических барьеров, а отнюдь не отсутствием эффективности. Эти барьеры заключаются в отсутствии материального возмещения за скрининг доноров, сложности подготовки материала и его доставки пациенту, а также в эстетических соображениях по поводу проведения процедуры в кабинете эндоскопии или в медицинском учреждении. Кроме того, фармацевтическая промышленность мало интересуется технологическим развитием ТФМ как метода лечения, в основном по причине высокой доступности донорского материала и сложности его подготовки. Вместо этого развитием метода занимаются главным образом отдельные клиницисты, которые сталкиваются с высокой потребностью своих пациентов в данной процедуре.

В 2009 г. на базе Университета Миннесоты (США) была создана программа ТФМ для преодоления и минимизирования некоторых ассоциированных с ТФМ проблем. Это способствовало революционному переходу от концепции индивидуально подобранного пациентом донора к концепции «универсальных» доноров-волонтеров, а также к отказу от использования свежего фекального материала, который ранее готовили прямо в эндоскопическом кабинете, и переходу к более стандартизованному лабораторному подходу с применением замороженных фекальных экстрактов. Например, Hamilton и соавт. наблюдали 43 пациентов, которым выполнили пересадку кала начиная с 2009 г. Авторы особое внимание уделили подготовке образца. Индивидуальный подбор обеспечил позитивный результат в 70% случаев, тогда как при использовании стандартизованного донорского и стандартизованного замороженного материала положительный результат был достигнут в 92 и 90% случаев соответственно. Применение стандартизованного донорского материала также позволило сократить временной интервал и затраты на подбор доноров.

Несмотря на доказанную эффективность пересадки кишечной микрофлоры, широкое медицинское сообщество нуждается в том, чтобы самостоятельно пройти путь к восприятию необходимости ее внедрения в клиническую практику. Многие клиницисты считают, что наряду с положительными отзывами об эффективности трансплантации кишечной микрофлоры здорового донора посредством введения в желудок/тонкую кишку суспензии фекалий через назогастральный/назоюнональный зонд возможно естественное неприятие данной процедуры многими специалистами и пациентами в сравнении с аналогичным введением суспензии фекалий с помощью колоноскопии или клизмы в прямую кишку. Поэтому сегодня ставится вопрос о возможности модификации способа введения в желудок больным фекалий донора с целью изменения отношения к самой процедуре и использования эстетичных капсул с соответствующим лечебным содержимым.

Таблица. Упрощенный протокол ТФМ
Скрининг донора
• Исследование стула:
– <i>C. difficile</i> (культура, токсины А/В)
– Посев на патогенную микрофлору
– Яйца глист и паразиты
• Исследование крови:
– HCV, HBV, HIV 1, HIV 2 (определение антител методом ИФА)
– Бледная трепонема (реакция Вассермана)
Процедура ТФМ
• Предшествующее назначение в течение 4 дней ванкомицина или метронидазола (отменить за 36 ч до ТФМ)
• Донорский образец кала (20–30 мл) получают в пределах 6 ч до ТФМ
• Образец донорского кала гомогенизируют в 100–200 мл физиологического раствора
• 220–240 мл суспензии вводится в терминальный отдел подвздошной кишки или в купол слепой кишки пациента через биопсийный канал колоноскопа

Современная классификация и номенклатура глютензависимых заболеваний

Пшеница, рис и кукуруза являются наиболее употребляемыми зерновыми культурами во всем мире. Пшеница, самая распространенная из них, необычайно разнообразна и насчитывает более 25 тыс. различных сортов, выведенных благодаря вековым достижениям селекционеров. Львиная доля производимой в мире пшеницы употребляется населением в виде хлеба и хлебобулочных, макаронных изделий и лапши, а на Ближнем Востоке и в Северной Африке – в виде булгура и кус-куса. Повсеместная доступность пшеничной муки и функциональные свойства глютенных белков обусловили их широкое использование в качестве незаменимых ингредиентов пищевой промышленности. Глютен – основной структурный белковый компонент пшеницы, который вместе с эквивалентными токсичными белками выявляется и в других зерновых культурах, в том числе ржи и ячмене. Токсичные фракции глютена пшеницы включают глиадины и глютеины. Аналогично рожь содержит гордеины, овес – авенины.

Предполагается, что употребление зерновых продуктов, содержащих глютен, началось около 10 тыс. лет назад параллельно появлению сельского хозяйства, бросив эволюционный вызов человеку и создав новые и своеобразные условия для возникновения глютензависимых заболеваний (ГЗЗ). Наиболее изученные из них на сегодняшний день – аллергия на пшеницу и злаки, целиакия (глютенная энтеропатия) и новая форма глютензависимой патологии – непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ).

В силу большей изученности особенностей патогенеза и механизмов развития целиакии и ПА до недавнего времени считались основными формами пищевой непереносимости глютена (НГ). При этом наряду с ними продолжал использоваться устаревший и малоприменимый термин «непереносимость глютена». Понятие НГ достаточно долго использовалось в качестве синонима целиакии, в особенности для того, чтобы показать, что у пациента действительно отмечаются неблагоприятные побочные реакции, связанные

Позднее понятие НГ стало применяться для обозначения малосимптомных состояний, ассоциированных с употреблением глютенсодержащих продуктов при отсутствии в крови антител к ТТГ, ЭМА и структурных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, характерных для глютенной энтеропатии у лиц с вариабельным HLA-статусом (носителями и носителями генов HLA DQ2/DQ8) и преимущественным присутствием в крови антител к глиадину. Последнее состояние, обозначающее такую НГ, недавно



Е.Ю. Губская

Целиакия является классическим примером аутоиммунного заболевания, возникающего в ответ на контакт с абсолютно непереносимым генетически предрасположенными лицами глютеном. Целиакия считается наиболее частым заболеванием тонкой кишки в странах, где преимущественно проживают европеоиды (Европа, Северная и Южная Америка и Австралия), поражающая около 1% от общего населения. Повышение уровня доходов и урбанизация являются важными движущими силами в увеличении потребления пшеницы во всем мире. В то время как пшеница является обычной пищей в западном обществе, в традиционных «рисовых» странах Азии в последние десятилетия пшеница становится также все более популярной. Благодаря описанным пищевым тенденциям в ближайшем будущем прогнозируется рост заболеваемости целиакией и в азиатских странах.

Генетическая предрасположенность играет ключевую, но не единственную роль в развитии целиакии. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в идентификации генов, ответственных за развитие заболевания. Ими являются лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса, известные как HLA DQ2/DQ8. Они расположены на хромосоме 6p21. У 95% больных целиакией экспрессируются гены, кодируемые белком HLA-DQ2 главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II. Другая часть больных целиакией HLA-DQ8 – позитивна. HLA-DQ2 гаплотип широко распространен в европеоидной популяции. Это свидетельствует о том, что присутствие генов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 является необходимым для развития болезни фактором, однако не является достаточным, так как ожидаемый риск эффектов составляет только 36-53%. Не-HLA-гены также вносят свою лепту в создание дополнительного генетического фона, но их роль в развитии болезни продолжает изучаться.

Диагностика целиакии базируется в первую очередь на серологическом анализе крови. Для инициального скрининга рекомендуется определять уровень антител IgA к ТТГ. Антитела IgA к эндомиозиуму (анти-ЕМА) считаются

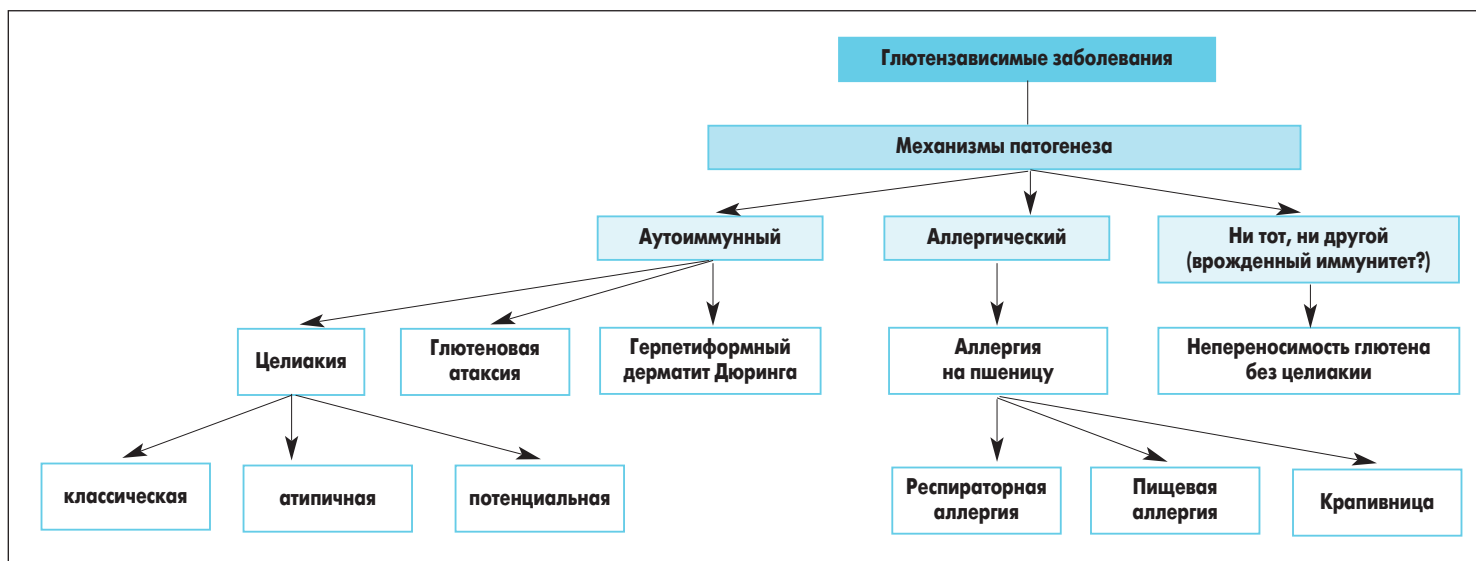


Рис. 1. Классификация глютензависимых заболеваний

Эти три формы протекают по разным механизмам, имеют свои особенности патогенеза, сходства и существенные отличия, позволяющие дифференцировать их классификационно и определять выбор тактики лечения (рис. 1).

Как видно из рисунка, в основе возникновения ГЗЗ лежат различные особенности их патогенеза, связанные с употреблением в пищу глютенсодержащих продуктов.

Целиакия и связанные с нею глютенная атаксия и герпетиформный дерматит Дюринга протекают по аутоиммунным механизмам с продукцией специфических для данной патологии антител, а именно антител к эндомиозию (ЭМА), тканевой трансглутаминазе (ТТГ) и дезаминированным пептидам глиадина (ДПГ). Пищевая аллергия (ПА) на пшеницу протекает по классическим механизмам IgE-опосредованных аллергических реакций. НГБЦ – новая для врачей патология – имеющая свои, отличные от целиакии и ПА механизмы развития. Четкого понимания патогенеза последней до сегодняшнего дня нет. Одной из «рабочих» гипотез возникновения НГБЦ являются врожденные особенности иммунитета предрасположенных ко глютензависимым реакциям индивидов.

с употреблением глютенсодержащих продуктов, и наблюдается клиническое улучшение после назначения безглютеновой диеты, даже если доказанной целиакии нет. Вокруг подобных пациентов и связанных с ними клинических случаев велись горячие споры, связанные с возникновением или усугублением жалоб в ответ на употребление в пищу глютена, положительным ответом на исключение или резкое снижение потребления глютена в рационе питания. При этом оставалось непонятным само заболевание, не отвечавшее диагностическим критериям целиакии (отсутствие классического серологического ответа, носительства соответствующих генов и морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, присущих глютенной энтеропатии). Вскоре возникло предположение о том, что термин НГ является лишь ширмой, скрывающей различные понятия. К таковым относится целиакия, связанные с нею ГЗЗ – герпетиформный дерматит Дюринга и глютенная атаксия, а также аллергия на злаки. Однако и кроме них, по всей видимости, существовало еще какое-то недифференцированное патологическое состояние, связанное с употреблением глютена.

трансформировалось в понятие НГБЦ, с 2012 года выделенное в отдельную нозологию согласно диагностическим критериям, принятыми в г. Осло (Норвегия) в том же году.

Кратко остановимся на каждой из форм ГЗЗ.

Аллергия на пшеницу

Аллергические реакции на глютенсодержащие продукты возникают в первые минуты или часы после их употребления. В зависимости от дозы аллергена и состояния иммунной системы при ПА возникают классические, аллергические проявления с поражением кожи (атопические дерматиты, крапивница), желудочно-кишечного тракта и/или дыхательных путей (ринит, астма) вплоть до анафилаксии. Ключевую роль в патогенезе этих заболеваний играют IgE-зависимые иммунные реакции.

Диагностика ПА базируется на традиционных аллергологических тестах. В настоящее время в Украине появилась современная, молекулярная диагностика аллергических заболеваний. В некоторых случаях применяются тесты с пероральным приемом глиадина для определения окончательного прогноза и диагноза ПА.

подтверждающим тестом. По современным данным, антитела к деаминированным пептидам глиаина (анти-ДГП), особенно IgG, повышают чувствительность и специфичность анти-ТТГ и анти-ЭМА с возможностью лучшего выявления целиакии у лиц с IgA-дефицитом и у детей до 3 лет. Высокий уровень антител анти-ТТГ, анти-ДГП и анти-ЭМА (более 10 норм) ассоциирован с типичной глютеновой энтеропатией, что подтверждено большинством исследований. Для лиц с целиакией и IgA-дефицитом рекомендуется использовать IgG-тесты. Следующим важным диагностическим этапом является биопсия слизистой оболочки тонкой кишки. Благодаря ее результатам подтверждается или исключается наличие целиакии у лиц со слабопозитивными титрами антител и скудной клинической симптоматикой. Характерные для целиакии гистологические изменения включают увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов (>25 лимфоцитов на 100 энтероцитов), углубление крипт и частичную или полную атрофию ворсин при снижении ворсинково-криптового отношения.

При диагностике целиакии у врачей часто возникает оправданный вопрос: как интерпретировать и сопоставлять многочисленные клинические и лабораторные находки? Именно эта особенность целиакии создает максимальные затруднения для большинства врачей, нечасто сталкивающихся с необходимостью постановки такого диагноза. Для удобства врачей С. Catassi, А. Fasano, (2010) предложили простое «правило четверки», существенно облегчающее постановку диагноза целиакии. Правило состоит в том, что если четыре из пяти перечисленных ниже диагностических пунктов у больного наблюдаются, диагноз целиакии можно считать подтвержденным:

1. Типичная симптоматика (классическая целиакия).
2. Выявление в сыворотке крови высоких титров специфических для целиакии IgA-антител.
3. HLA-DQ2 или HLA-DQ8 – позитивный генотип.
4. Энтеропатия, верифицированная при биопсии слизистой оболочки тонкой кишки.
5. Положительный ответ на введение безглютеновой диеты.

НГБЦ

Как было представлено выше, помимо целиакии и ПА действительно существуют другие реакции, при которых аллергический или аутоиммунный компоненты отсутствуют. На сегодняшний день подобные реакции обозначаются, как НГБЦ. Таким образом, НГБЦ определяется как наличие неблагоприятных реакций на употребление глютена после исключения аллергического или аутоиммунного генеза последних и является диагнозом исключения.

У кого следует подозревать такую патологию? Это лица, которые отмечают ухудшение своего самочувствия после употребления глютеносодержащих продуктов и имеют существенное облегчение симптоматики после начала следования безглютеновой диете. Ситуация сходна с таковой при целиакии, однако главное отличие этих двух патологических состояний в том, что НГБЦ не сопровождается выявлением повышенных в крови титров ТТГ, ЭМА, ДПГ

Группы симптомов по органам и системам	Целиакия	ПА на пшеницу	НГБЦ
Гастроэнтерологические	Боль в животе Диарея Запор	Боль в животе Рвота Диарея	Боль в животе Диарея Запор Тошнота Рвота
Неврологические/психиатрические	Головная боль Боли в мышцах, костях Атаксия Дурнота Покалывание, онемение пальцев рук и ног Повышенная утомляемость	Головокружение Головная боль	Головная боль Боли в мышцах, костях Дурнота Покалывание, онемение пальцев рук и ног Повышенная утомляемость Другие неврологические и психиатрические расстройства
Другие	Герпетиформный дерматит Дюринга Потеря веса Анемия	Экзема Астма Ринит Тошнота Зуд кожи	Тошнота Потеря веса Кожные сыпи

и/или другими коморбидными аутоиммунными заболеваниями.

В таблице представлены некоторые клинические симптомы, ассоциированные с целиакией, НГБЦ и ПА.

Как видно из таблицы, дифференцировать между собой ГЗЗ по одному их клиническому течению возможно, лишь заподозрив среди них типичные аллергические реакции. Существенных клинических различий между НГБЦ и целиакией нет: симптоматика НГБЦ напоминает проявления целиакии, но с большим преобладанием внешних симптомов – расстройств поведения, депрессии, анемии, болей в костях и суставах, судорог, мышечной слабости, потери веса, головных болей, экземы и/или кожной сыпи, хронической усталости. Со стороны желудочно-кишечного тракта при НГБЦ чаще отмечается боль в животе, вздутие, диарея или запор.

Именно поэтому одно из опубликованных определений НГБЦ предполагает, что НГБЦ следует подозревать у лиц, имеющих неблагоприятные реакции на употребление глютена при отсутствии аллергического или аутоиммунного механизмов их развития. Такой подход к определению НГБЦ делает его диагнозом исключения. Специфические лабораторные тесты, подтверждающие или исключающие наличие НГБЦ, отсутствуют. Единственным лабораторным маркером могут быть повышенные в крови титры антител к глиадину IgG, выявляемые у большей части пациентов.

Для большей четкости понимания требований к постановке диагноза НГБЦ представим критерии последнего, предложенные U. Volta, R. de Giorgio (2012).

Диагностические критерии НГ без целиакии:

- употребление или введение глютена быстро вызывает возникновение неблагоприятных кишечных или внешних реакций;
- симптоматика заболевания исчезает после исключения глютена из рациона;
- повторное введение глютена в рацион питания возвращает симптоматику;
- специфические IgE-антитела к пшенице и глютену, а также кожные прик-тесты отрицательны;
- отрицательны серологические тесты, специфичные для целиакии – анти-ТТГ, анти-ЭМА, анти-ДПГ;

огромного количества людей в мире. Одно из возможных объяснений складывающейся ситуации кроется в том, что селекция сортов пшеницы осуществлялась на протяжении всей человеческой эволюции в пользу сортов с повышенным содержанием глютена. Сейчас это очевидно, поскольку производители злаков создают все новые сорта в соответствии современными, технологическими требованиями. Показательно, что сорта пшеницы, выращенные тысячу и более лет назад, которые использовались в питании людей до Средневековья, в частности *Triticum monosocum* и *T. dicocum*, содержат значительно меньше высокотоксичного 33-мерного пептида. На сегодняшний день доказано, что организм человека очень чувствителен к токсическим эффектам именно этого протеинового комплекса, что приводит к дезадаптации желудочно-

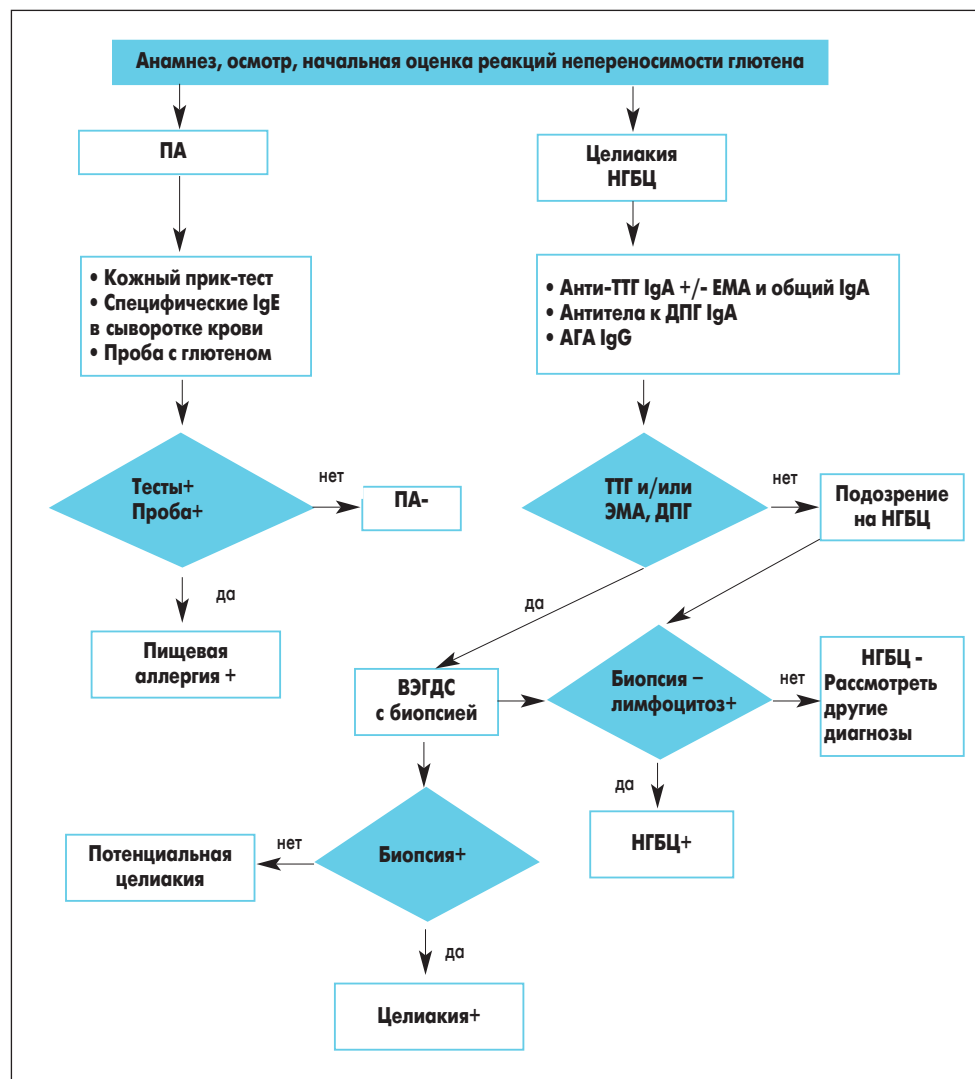


Рис. 2. Тактика ведения лиц с известными видами НГ

- антитела к глиадину (анти-АГА) преимущественно класса IgG позитивны у половины пациентов;
- отсутствие энтеропатии по результатам интестинальной биопсии при выявлении повышенного количества интраэпителиальных лимфоцитов;
- HLA-DQ2/DQ8 позитивны у 40% пациентов.

Подходы к ведению лиц с НГ

Тактика ведения лиц с известными видами НГ представлена ниже в виде алгоритма (рис. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день понятно, что патологические реакции, обусловленные употреблением в пищу глютеносодержащих продуктов, не ограничиваются только целиакией, а существует целый спектр ГЗЗ, к которым также относятся ПА и НГБЦ.

Большая частота и широкий спектр патологических реакций на глютен делают актуальным вопрос о том, почему этот белок является токсичным для

кишечного тракта и общего иммунного ответа организма. Кроме того, пшеница с высоким содержанием глютена является одним из наиболее распространенных пищевых компонентов у подавляющего большинства народов, особенно европейцев. В Европе употребление глютена составляет 10-20 г в сутки, а некоторые группы населения потребляют до 50 г и более в сутки, что делает глютенную нагрузку избыточной. Создается впечатление, что люди даже с низкой степенью риска целиакии все же уязвимы к одной из известных реакций на глютен, и это может проявляться на протяжении их жизни в виде различных неблагоприятных реакций. Поэтому становится понятным, почему за последние 50 лет количество лиц, имеющих неблагоприятные пищевые реакции на злаки, так велико, а ученые идентифицируют все новые и новые ГЗЗ, включая ранее неизвестную для нас НГБЦ, впервые представленную в данном обзоре.

Список литературы находится в редакции.

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

Диагностика и подходы к терапии заболеваний тонкой кишки

Заболевания тонкой кишки до настоящего времени, несмотря на существенные успехи, достигнутые в изучении механизмов развития и хронизации, остаются одним из наиболее сложных разделов гастроэнтерологии. Диагностика патологических изменений в тонкой кишке, особенно на ранних стадиях заболевания, а также лечение энтеропатий относятся к труднейшим задачам внутренней медицины.

Этиологические факторы большинства заболеваний тонкой кишки достаточно хорошо изучены. К ним относятся ферментопатии (лактазная недостаточность, глютенная энтеропатия, дисахаридазная недостаточность и др.); инфекционные энтериты, обусловленные воздействием бактерий, вирусов, паразитарной инвазией; лекарственные (НПВП- и антибиотикассоциированные); радиационная, ишемическая энтеропатии. Ряд заболеваний тонкой кишки имеют аутоиммунную природу, а причины развития таких заболеваний, как болезнь Крона, рефрактерная коллагеновая гипогаммаглобулинемическая спру, эозинофильный гастроэнтерит, остаются неизвестными.

Наиболее типичными клиническими симптомами при заболеваниях тонкой кишки различной этиологии являются хроническая рецидивирующая диарея в сочетании с синдромом мальабсорбции и метаболическими расстройствами различной степени выраженности. Патфизиологическими механизмами развития хронической диареи являются повышенная кишечная секреция, увеличение осмотического давления в полости кишки, кишечная гиперэкссудация (экссудативная энтеропатия), ускорение транзита кишечного содержимого. Провоцируют кишечную гиперсекрецию бактериальные и вирусные токсины, деконъюгированные желчные кислоты, медиаторы воспаления, вызывающие повреждения защитного пристеночного слизистого барьера тонкой кишки, мембран и щеточной каемки энтероцитов.

Увеличение осмотического давления в полости кишечника наблюдается при нарушении переваривания и всасывания углеводов вследствие энзимопатий, а также при повышенном поступлении в кишечник осмотически активных веществ. Слизистая оболочка кишечника свободно проницаема для воды и электролитов, поэтому устанавливается равновесие между плазмой и тонкой кишкой. При осмотической диарее происходит снижение абсорбции воды и электролитов из просвета кишечника вследствие нарушения мембранного и полостного пищеварения, недостаточной продолжительности контакта химуса с кишечной стенкой.

Экссудативная диарея характерна для воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулеза, инвазивных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза и др.), экссудативной энтеропатии (лимфангиэктазии кишечника). При инвазивных диареях в большинстве случаев имеет место размножение возбудителей в слизистой оболочке толстого кишечника, что приводит к возникновению воспалительных изменений и появлению примеси крови и слизи в испражнениях. Собственно диарея не ведет к развитию нарушений переваривания и всасывания в тонкой кишке, но при воспалении с наличием экссудата теряется большое количество белка и развивается гипопроteinемия.

Изменение двигательной функции кишечника всегда наблюдается при синдроме нарушенного всасывания и обусловлено усилением кишечной перистальтики вследствие воздействия на механорецепторы подслизистого слоя кишки большого объема содержимого и синтеза гормонально-активных веществ (мотилина, серотонина, ацетилхолина, норадrenalина, вазоинтестинального пептида, соматостатина и др.), ускоряющих моторику.

Помимо энтерального синдрома при заболеваниях тонкой кишки нередко проявляются внекишечные симптомы. Вследствие нарушения всасывания питательных веществ развивается дефицит железа, витаминов, что приводит к анемии, нарушениям структуры кожи, ломкости ногтей, выпадению волос, появлению сухости слизистых, снижению остроты сумеречного зрения, повышению ломкости и точности сосудов (обмен калия), высокому риску переломов (обмен кальция).

Лактазная недостаточность

Среди заболеваний тонкой кишки в клинической практике наиболее часто встречается лактазная недостаточность — нарушение расщепления лактозы вследствие врожденной либо приобретенной недостаточности лактазы слизистой оболочки тонкой кишки. Клинически данный вид интестинальной энзимопатии проявляется диареей, метеоризмом и болью в животе после употребления молока и молочных продуктов. Выраженность симптоматики зависит от индивидуальной чувствительности к лактозе и может проявляться при употреблении минимального количества молока либо отсутствовать. Нерасщепленный молочный сахар, поступающий в просвет кишки, вызывает по градиенту осмотического давления поток интерстициальной жидкости из стенок кишки в ее просвет, увеличивая объем кишечного содержимого и ускоренный его пассаж — осмотическую диарею. Под действием толстостенных бактерий происходит деградация нерасщепленной лактозы до воды и органических кислот (молочной, уксусной и др.), которые также стимулируют механорецепторы слизистой оболочки, ускоряя перистальтику. При этом отмечается закисление кишечного содержимого (рН 4,5–4,0). Непереваренные нутриенты в просвете кишки способствуют размножению условно-патогенной микрофлоры; развивается дисбиоз, вызывающий вследствие воздействия бактериальных токсинов деконъюгацию желчных кислот, которые увеличивают проницаемость защитного слизистого барьера. Проникая через поврежденные липопроteины межклеточных мембран энтероцитов, макромолекулы нерасщепленных белков и сахаров вызывают аллергические реакции и пищевую непереносимость, которые встречаются у 5–30% пациентов этого профиля [3].

Для диагностики лактазной недостаточности в первую очередь должны учитываться пищевая и семейная анамнез пациента. Проводятся провокационные нагрузочные тесты с лактозой (2 г/кг массы тела, максимально 50 г) в 400 мл воды с последующим определением уровня глюкозы в крови в течение 2 ч, а также водородный дыхательный тест, являющийся золотым стандартом неинвазивной диагностики мальабсорбции лактозы. Кроме того, используется определение активности ферментов щеточной каемки энтероцитов в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки с дальнейшей обработкой материала по Dahlqvist'a или его модификации.

Дисахаридазная недостаточность

Врожденный дефицит изомальтазы и полное отсутствие сахаразы обуславливают развитие дисахаридазной недостаточности. Клиническая симптоматика

в виде диареи и снижения массы тела наблюдается только при употреблении сахарозы. Диагностика базируется на тщательном сборе анамнеза (при появлении симптомов в раннем детском возрасте), данных водородного дыхательного теста на сахарозу и определении активности сахаразы в биоптате тонкой кишки.

В основе лечебной тактики дисахаридазной недостаточности лежит диета с исключением или резким ограничением непереносимого дисахарида (молочных продуктов и цельного молока; продуктов, содержащих сахарозу). Разрешается употребление кальцинированного творога, крахмалов. Уменьшению выраженности диареи и увеличению массы тела способствуют употребление лиофилизированных пищевых дрожжей, ферментная и витаминотерапия.

Целиакия

Целиакия (глютенная энтеропатия, нетропическая спру) — заболевание, обусловленное генетически наследуемым дефицитом пептидаз (глутаминспецифической цистеинэндопротеазы и пролиэндопептидазы), расщепляющих растительный белок глиадин. Последний содержится практически во всех злаках, кроме риса, кукурузы, гречки. В результате нарушения метаболизма в просвете кишки накапливаются токсические промежуточные продукты гидролиза глиадина, которые оказывают прямое токсическое действие на энтероциты, вследствие чего развиваются атрофия ворсинок, углубление и расширение крипт слизистой оболочки тонкой кишки.

Под действием тканевой трансглутаминазы происходит дезаминирование глиадина, который, вследствие генетических мутаций, выступает в роли антигена, индуцирующего иммунный ответ организма. Клоны глиадинспецифичных Т-лимфоцитов запускают цитокиновый каскад с экспрессией провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, развитием местной воспалительной реакции, индукцией апоптоза энтероцитов и продукцией антител [4].

В результате патоморфологических изменений структуры слизистой тонкой кишки уменьшается поверхность всасывания, а также снижается синтез энзимов и пептидных гормонов, необходимых для гидролиза нутриентов и регуляции пищеварительной, всасывательной и трофической функций пищеварительных органов.

Нарушение мембранного пищеварения и мальабсорбции в тонкой кишке при целиакии приводит к появлению развернутой клинической симптоматики в виде хронической диареи, полифекалии, стеатореи, значительного снижения массы тела. Нарушаются обменные процессы в организме, связанные с дефицитом белка, липидов, железа, электролитов, витаминов, микроэлементов. У больных развивается анемия, остеопороз, кариес. Часто целиакия сочетается с заболеваниями аутоиммунного генеза — сахарным диабетом 1 типа, тиреоидитом, синдромом Шегрена, болезнью Аддисона, первичным билиарным циррозом печени, рецидивирующим перикардитом. Характерны кожные поражения в виде герпетического дерматита (зудящих папулезных высыпаний на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, волосистой части головы, шеи).



И.Э. Кушнир

Для диагностики целиакии применяют серологические методы исследования: определение уровня антиглиадиновых, антиретикулиновых, антиэндомизальных (ЕМА) антител, а также антител к тканевой трансглутаминазе (АТТГ) и диамирированному пептиду глиадин (АТДПГ) [2, 10]. Целиакию следует исключать при всех случаях трудно объяснимой анемии, сочетающейся с неспецифическими жалобами на ощущение вздутия и дискомфорта в животе. Окончательный диагноз подтверждают результаты гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки. Для истинной целиакии характерны атрофия ворсинок, углубление крипт, лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки и энтероцитов [8]. Подтверждают диагноз положительный клинический и гистологический ответы на аглютеновую диету. У пациентов с незначительным повышением АТТГ и субэпителиальных депозитов IgA АТТГ рекомендуется проводить генотипическое тестирование на гены гистосовместимости HLA-DQ2 и HLA-DQ8, поскольку 95% больных глютенчувствительной целиакией DQ2-положительные, а почти все остальные — DQ8-положительные [6].

Основным принципом лечения целиакии является пожизненная безглютеновая диета [11]. Из рациона следует исключить все продукты, содержащие пшеницу, рожь, ячмень, овес (хлеб, кондитерские и макаронные изделия, манную, овсяную, перловую крупу, изделия в панировке и др). Следует также не употреблять продукты, содержащие скрытый глютен: колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы, мясные, рыбные, овощные и фруктовые консервы, томатную пасту и кетчуп. Глютенстабилизаторы содержатся в мороженом, йогуртах, сырах, некоторых видах соусов и майонезов, соевом соусе, супах из сухих концентратов, бульонных кубиках, крабовых палочках, пищевых добавках, квасе и некоторых алкогольных напитках (водке, пиве, виски). Разрешаются продукты, не содержащие глютен: мясо, рыба, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты, рис, бобовые, гречка, кукуруза, шоколад, мармелад, зефир, определенные сорта мороженого.

Симптоматическая лекарственная терапия включает прием микрогранулированных ферментных препаратов в суточной дозировке 120–160 тыс. ЕД липазы, витаминов, препаратов кальция и железа. При рефрактерной целиакии назначают кортикостероиды (преднизолон 30–60 мг/сут внутрь с ежедневным снижением дозы на 5–10 мг в зависимости от клинической картины). При лечении герпетического дерматита используют дифенилсульфон и дапсон 50–100 мг/день.

Синдром избыточного бактериального роста

Микробная контаминация тонкой кишки, или синдром избыточного бактериального роста (СИБР), — один из видов энтеропатий, под которым подразумевается обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки свыше 100 тыс. колониеобразующих единиц в 1 мл кишечного содержимого за счет условно патогенной микрофлоры, которая поступает либо из

верхних отделов пищеварительного тракта (прежде всего из верхних дыхательных путей), либо вследствие ретроградной транслкации условно-патогенных представителей микробиоты толстой кишки. СИБР развивается вследствие ряда причин, вызывающих затруднение моторики кишечника с формированием стаза [1].

Основными этиологическими факторами СИБР являются:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные и опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);

- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонко-толстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);

- заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с моторными расстройствами, гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);

- нарушения полостного пищеварения и всасывания (при мальдигестии и мальабсорбции), в том числе связанные с ахлоргидрией различного происхождения (при оперированном желудке, хроническом атрофическом гастрите, длительном приеме ингибиторов протонной помпы), внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (при хроническом панкреатите), патологией желчевыводящих путей (при желчнокаменной болезни, хроническом холецистите);

- энтеропатии (при дисахаридазной недостаточности и прочих случаях пищевой intolerance);

- длительный пищевой дисбаланс;

- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;

- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);

- местные и системные иммунные нарушения (при лучевом, химическом воздействии, например, после приема цитостатиков), СПИД;

- антибиотикотерапия;

- стрессы различного происхождения;

- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов [9].

Клинические проявления СИБР неспецифичны. У пациентов имеют место метеоризм, диарея, абдоминальная боль или дискомфорт, повышенная утомляемость, слабость, снижение массы тела. Неспецифичность этих симптомов часто бывает причиной поздней выявления СИБР и диагностических ошибок, требуется проведение дифференциального диагноза с синдромом раздраженной кишки, энзимопатиями.

Лабораторно-инструментальная диагностика СИБР включает прямые и непрямые методы. При прямом методе осуществляют бактериологическое исследование содержимого тонкой кишки, что является золотым стандартом диагностики СИБР. Однако данный метод имеет свои особенности и ограничения, поскольку является инвазивным, требует специальных навыков, в ряде случаев бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника, находящиеся вне пределов досягаемости инструментария [12]. Кроме посева микрофлоры тонкой кишки, для диагностирования СИБР определяют наличие короткоцепочечных жирных кислот и неконъюгированных желчных кислот в аспирате из тощей кишки методом газожидкостного хроматографического анализа [1].

К непрямым методам диагностики СИБР относят тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры. Это ^{14}C -или ^{13}C -глицолатный, ^{14}C -D-ксилозный или ^{13}C -D-ксилозный дыхательные тесты, а также водородные дыхательные тесты с лактулозой, глюкозой, лактозой и другими сахарами [7].

Диагностику СИБР следует проводить в такой последовательности:

- 1) предположительный диагноз на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание) и клинической картины;

- 2) выявление нарушений, способствующих развитию СИБР, при помощи рентгенологического, манометрического и лабораторного обследований;

- 3) прямое определение избыточного роста бактерий в тонкой кишке или его подтверждение непрямыми методами;

- 4) выявление нарушений функции тонкой кишки, обусловленных избыточным ростом бактерий;

- 5) дополнительное обследование больного для исключения других причин синдрома мальабсорбции [13].

Лечение пациентов с СИБР заключается в устранении микробной контаминации тонкой кишки, восстановлении микробиоценоза кишечника, нормализации кишечного пищеварения. Параллельно проводится симптоматическое лечение, направленное на устранение или уменьшение выраженности основных симптомов заболевания.

Для прекращения избыточного роста анаэробных бактерий в тонкой кишке используют антибактериальные препараты широкого спектра действия — рифаксимин (внутрь по 400–600 мг 2 раза в сутки), тетрациклин (внутрь по 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллин (внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазол (внутрь по 500 мг 3 раза в сутки), ципрофлоксацин (внутрь по 500 мг 2 раза в день), норфлоксацин (внутрь по 800 мг в сутки), ванкомицин (внутрь по 125 мг 4 раза в день) в течение 7–14 дней.

Одновременно с антибиотиками следует назначать про- и пребиотики, устойчивые к антибактериальным препаратам. В подавляющем большинстве случаев применение пробиотиков при СИБР сопровождается выраженным положительным клиническим и микробиологическим эффектами. Пробиотики быстро купируют диарею, явления эндотоксикоза, улучшают нутритивный статус, предотвращают транслкацию бактерий. Указанные клинические эффекты напрямую связаны с нормализующим влиянием пробиотиков на микробиоту биотопа. Добавление в пищевой рацион пребиотиков увеличивает концентрацию короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике и тем самым улучшает его анатомическую структуру и моторно-эвакуаторную функцию.

По показаниям (при наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, выраженной стеатореи) проводят заместительную ферментную терапию, внутривенную витаминотерапию и коррекцию гипопроteinемии при помощи диеты.

С целью коррекции эндогенной токсемии, купирования диареи и метеоризма за счет активной адсорбции бактериальных токсинов и газов целесообразно назначение энтеросорбентов на основе диосмектита по 1 пакету 3 раза в сутки через 2 ч после еды и приема лекарств в течение ≤ 14 дней.

Болезнь Уиппла

К более редким формам хронических энтеропатий относится болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия). Возбудителем заболевания является грамположительный микроорганизм, близкий к актиномицетам, — *Tropheryma whipplei*. Адгезия данной бактерии на слизистой оболочке тонкой кишки приводит к активной миграции к ней фагоцитирующих макрофагов с формированием макрофагального инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки и компрессией лимфатических сосудов. Данный механизм является патогенетической основой синдрома мальабсорбции при болезни Уиппла. Наряду с кишечными симптомами — диареей, болью в животе, вздутием, резким похудением, анемией, гипопальбуминемией —

у подавляющего большинства больных наблюдаются различные полисистемные проявления: лихорадка неправильного типа, генерализованная лимфоаденопатия, полиартралгии без деформации суставов, кожные высыпания и гиперпигментация кожи. Возможны поражения органов зрения (увейт, кератит, ретинит), сердечной мышцы и клапанного аппарата, центральной нервной системы.

Диагностика основывается на морфологическом исследовании биоптатов двенадцатиперстной кишки. Характерно наличие PAS-положительных макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки в сочетании с наличием липидов в расширенных лимфатических сосудах. В стадии обострения заболевания при проведении электронной микроскопии выявляют каринобактерии. Существенную помощь в диагностике болезни Уиппла при превалировании полисистемных проявлений оказывает определение 16S рибосомальной РНК *Tropheryma whipplei* в крови, синовиальной и цереброспинальной жидкостях методом полимеразной цепной реакции.

Лечебная тактика болезни Уиппла состоит в длительном (не менее 12 мес) применении антибактериальных препаратов: ко-тримоксазола в дозе 480 мг 2 раза в день, или хлорамфеникола в дозе 50–75 мг/кг/сут за 4 приема, или цефтриаксона в/в или в/м 1–2 г 1 раз в сутки.

Кишечная лимфангиэктазия

К экссудативной энтеропатии относится кишечная лимфангиэктазия — заболевание, характеризующееся нарушением проходимости лимфатических сосудов тонкой кишки. Различают первичную лимфангиэктазию (болезнь Гордона) и вторичную кишечную. Этиология болезни Гордона неизвестна, предполагается, что она обуславливается аллергической природой заболевания и наследственной предрасположенностью. Вторичная кишечная лимфангиэктазия развивается на фоне болезни Уиппла, лимфомы, констриктивного перикардита, застойной сердечной недостаточности и др.

В основе кишечной лимфангиэктазии лежит повышенная потеря белка (главным образом альбуминов и гамма-глобулинов), а также кальция, липидов и каротина через экзалирированные лимфатические сосуды слизистой оболочки тонкой кишки. В связи с этим большое количество плазменного белка теряется с фекалиями, что ведет к гипопроteinемии, появлению отеков и дистрофии.

Основные клинические симптомы кишечной лимфангиэктазии — отеки и диарея. Следует отметить, что у большинства больных отеки предшествуют диарее. Чаще всего они локализируются на ногах, реже — на руках и лице, могут быть асимметричными. Иногда отеки приобретают генерализованный характер с асцитом и гидротораксом или хилезным выпотом в брюшную и плевральную полости, у некоторых пациентов отмечаются тошнота, рвота и другие диспепсические нарушения. В выраженных случаях заболевания развивается исхудание. При затяжном и тяжелом течении заболевания в связи с потерей кальция могут появляться судороги.

Лабораторными диагностическими критериями служат гипопроteinемия в основном за счет уменьшения уровня альбуминов и гаммаглобулинов, умеренный лейкоцитоз с относительной или абсолютной лимфопенией. У половины больных развивается анемия со снижением уровня трансферрина и фибриногена в плазме. Отмечается нормальный или сниженный уровень холестерина сыворотки (в отличие от такового у пациентов с нефротическим синдромом), в кале выявляют повышенное содержание жира, жирных кислот и мыл.

Рентгенологическое исследование обнаруживает в тонкой кишке уровни жидкости, дистопию с преимущественной дилатацией

и утолщением складок слизистой. При гистологическом исследовании биоптатов тощей кишки в пораженных участках определяется дилатация (эктазия) лимфатических сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя с утолщением и склеиванием ворсинок. Может обнаруживаться умеренная воспалительно-клеточная инфильтрация слизистой эозинофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками и незначительно нейтрофилами.

Основной принцип лечения сводится к уменьшению экссудации в просвет тонкой кишки. Терапевтическая стратегия вторичной лимфангиэктазии прежде всего направлена на основное заболевание. Рекомендуется придерживаться диеты с повышенным содержанием белка (до 130 г/сут), ограничить прием жидкости и соли. Положительное влияние оказывают внутривенные вливания плазмы, белоксодержащих растворов. Проводится активная заместительная терапия препаратами железа, кальция, жирорастворимыми витаминами. В случаях выраженных гипопроteinемических отеков (анасарки) могут быть использованы диуретики.

Для купирования диареи применяется аналог соматостатина октреотид п/к в дозе 50 мкг 2 р/сут. В случаях, когда течение заболевания не улучшается на фоне диетотерапии и лечения октреотидом, назначают транексамовую кислоту внутрь в дозе 1–2 г 2 р/сут.

У пациентов с первичной кишечной лимфангиэктазией в случаях, резистентных к консервативной терапии, выполняют оперативное вмешательство — резекцию пораженных отделов тонкой кишки.

В заключение хотелось бы отметить, что заболевания тонкой кишки, длительное время протекающие скрыто, имеющие неспецифическую клиническую симптоматику, могут представлять существенную угрозу для здоровья пациента и требуют от врача своевременного выявления и диагностики основных причин, их вызывающих. Современные лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования позволяют у значительного количества больных установить нозологическую форму энтеропатии и назначить адекватную терапию.

Литература

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции // *Consilium medicum* (Гастроэнтерология). — 2012. — 2. — С. 72–76.
2. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Значимость антител к диамидированному пептиду гланина при целиакии взрослых // *Сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. — М. — 2013. — С. 98–99.
3. Златкина А.Р. Современные подходы к диагностике и лечению хронических энтеропатий // *Медицинский вестник*. — 2007. — Вып. № (395).
4. Мальков П.Г., Москвина Л.В., Данилова Н.В. Целиакия — современные представления о патогенезе и классификация (обзор) // *Успехи современного естествознания*. — 2008. — № 8. — С. 27–31.
5. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей // Изд. 2-е. — М. — МИА. — 2009.
6. Парфенов А.И. Диагностика и лечение энтеропатий // *РМЖ*. — 2013. — №13. — 731–736.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Сизенко А.К., Швеи О.В. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // *Сучасна гастроентерологія*. — 2010. — № 4 (54). — С. 26–33.
8. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Am J Gastroenterol*. — 2011. — Vol. 106. — P. 508–514.
9. Kopycova M., Bures J., Cyran J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / *World J Gastroenterol*. 2010. 16 (24). P. 2978–2990.
10. Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease // *Am J Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 105. — P. 2520–2524.
11. Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A. et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet // *Am J Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 105. — P. 1412–1420.
12. Singh V.V., Toskes P.P., Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Curr Treat Options Gastroenterol*. — 2004. — 7 (1). — P. 19–28.
13. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей // Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М. — Литература. — 2003. — 1046 с.

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, Ю.Я. Коцаба, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Реабілітація хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електронейростимуляції

За кількістю звернень до закладів охорони здоров'я хвороби шлунково-кишкового тракту посідають друге місце після серцево-судинної патології (Петречук Л.М., Скирда І.Ю., 2005). Значної соціально-економічної значущості цієї проблеми надають велика кількість осіб працездатного віку, схильність захворювань до хронізації перебігу з частими рецидивами та ускладненнями, які потребують оперативного лікування (Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., 2005). Патологія підшлункової залози має особливе місце серед хвороб органів травлення (Синяченко О.В., Губергріц Н.Б., 2003; Borman P.C., Marks I.N., 2003). За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2003 році поширеність захворювань підшлункової залози становила 1505,3 на 100 тис. населення, що на 97,2% перевищило показник 1997 року. Також спостерігалася тенденція до зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП), темп приросту якої становив 70% – 169,8 у 2003 році проти 99,9 у 1997-му (Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., 2005).

У світі також відзначають за останні 30 років двократне зростання числа хворих на гострий і хронічний ХП. Інвалідизація таких хворих сягає 15% [6].

Використання загальноприйнятого комплексу лікування хворих на ХП, сформованого згідно з останніми рекомендаціями МОЗ України, реалізує алопатичний підхід до лікування «хвороба – лікуючий фактор». Тривалий, часто позитивний прийом різних медикаментів змушує хворих звертатись до альтернативних методів лікування [1].

На основі багатовікового досвіду східної медицини, акупунктури, рефлексотерапії та сучасних наукових досліджень отримав розвиток новий метод лікування – динамічна електронейростимуляція (ДЕНС), поширення якого стало можливим завдяки розробці рядом виробників автономних портативних ДЕНС-апаратів. ДЕНС – це метод немедикаментозного лікування, заснований на впливі на активні рефлекторні зони і точки динамічними імпульсами електричного струму, форма яких постійно змінюється і залежить від величини електричного опору поверхні шкіри на піделектродній ділянці. При цьому позитивний ефект полягає не тільки у вигляді ліквідації болю, а й у дії на причину захворювання [5].

В основу ДЕНС-терапії лягли сучасні уявлення про те, що організм є складною саморегулюючою системою і при необхідності може сам виробляти необхідні для відновлення біологічно активні речовини.

Численні дослідження свідчать, що в основі дії ДЕНС лежать багаторівневі рефлекторні і нейрохімічні реакції, що запускають каскад регуляторних і адаптаційних механізмів організму.

Апарати, призначені для ДЕНС-терапії, виробляють слабкі електричні імпульси, що повторюють за своїми характеристиками нервові імпульси людини, тому вони сприймаються організмом як свої власні сигнали, що відновлюють порушені зв'язки між системами регуляції організму і різними органами і тканинами [4, 7].

Метою нашого дослідження було дослідити динаміку клінічних проявів у хворих на ХП під впливом комплексного лікування із включенням курсу ДЕНС-терапії.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 27 пацієнтів на ХП, які лікувались в денному стаціонарі та гастроентерологічному відділенні Тернопільської міської лікарні № 2. Вік хворих – від 18 до 69 років. Серед них було 13 жінок і 14 чоловіків. Верифікацію діагнозу проводили згідно з робочою класифікацією ХП, запропонованою Я.С. Цімерманом з доповненнями Н.Б. Губергріц.

Хворих було поділено на дві групи: перша (15 осіб) отримувала загальноприйнятну схему лікування. Вона включала застосування регуляторів моторики органів травлення – спазмолітиків (дротаверин 0,04 г по 2 табл. 2 рази на добу) і/або прокінетиків (домперидон 0,01 г по 1 табл. 3 рази на добу), блокаторів H2-гістамінових рецепторів (фамотидин 0,02 г увечері) і/або інгібіторів протонної помпи (пантопразол 0,04 г вранці) і ферментів (25 000 ліпази по 1 капс. тричі на день).

Друга група (12 осіб) отримувала в комплексі до загальноприйнятої схеми курс ДЕНС-терапії, що включав 12-14 сеансів за запропонованою схемою. Лікування проводили ДЕНС-апаратом, використовуючи вбудований терапевтичний електрод. Оброблялись такі ділянки: зона прямої проекції болювих відчуттів (індивідуально у кожного хворого) та прямої проекції підшлункової залози (епігастральна ділянка) на частоті 77 Гц, зона сегментарного кільця на рівні 6-8 грудних сегментів на частоті 60 Гц 3-5 разів замикаючи коло, попереково-крижова зона на частоті 20 Гц. Вплив проводився лабільним методом у режимі «терапія» в комфортному енергетичному діапазоні ЕД-2 по 5 хв на кожній ділянці [3].

Результати та обговорення

У ході клінічного обстеження у пацієнтів спостерігали такі провідні синдроми: болювий, астеноневротичний, диспепсичний, анемічний, алергічний, гіповітамінози та стеаторея (за відсотком наявності у обстежуваних хворих).

Таблиця. Динаміка клінічних синдромів під впливом різних схем лікування

Синдром	Перша група (n=15)		Друга група (n=12)	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Болювий	12 (80,0)	7 (46,7)*	10 (83,3)	3 (25)**
Астеноневротичний	11 (73,3)	7 (46,7)*	11 (91,7)	4 (33,3)**
Диспепсичний	13 (86,7)	6 (40)*	12 (100)	3 (25)**
Анемічний	9 (60)	7 (46,7)*	8 (66,7)	5 (41,7)*
Алергічний	9 (60)	5 (33,3)*	9 (75)	3 (25)*
Гіповітамінози	12 (80)	9 (60)*	10 (83,3)	7 (58,3)*
Стеаторея	10 (66,7)	6 (40)*	9 (75)	4 (33,3)*

* Достовірно відносно даних у своїй групі до лікування (p<0,05).

** Достовірно відносно даних у першій групі після лікування (p<0,05).



Л.С. Бабінець

Після проведеного лікування було виявлено, що позитивна динаміка спостерігалася в обох групах (табл.). Але у пацієнтів, які отримали додатково курс ДЕНС-терапії, значно зменшилися болюві відчуття – з 10 (83,3%) до 3 (25,0%), диспепсичні явища – з 12 (100,0%) до 3 (25,0%), астеноневротичні прояви – з 11 (91,7%) до 4 (33,3%). Дані другої групи після лікування були статистично достовірними стосовно таких у першій групі (p<0,05 за параметрами болювих відчуттів, диспепсичних явищ, астеноневротичних проявів).

Висновки

Використання курсу апаратної рефлексотерапії, що включає 12-14 сеансів ДЕНС, за запропонованою авторами методикою в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХП є доцільним для покращення клінічних показників (у середньому з 82,1 до 35,7% проти показників у першій групі в середньому з 72,4 до 42,9%, p<0,05).

У перспективі подальших досліджень вважаємо за доцільне дослідити вплив комплексних програм лікування із включенням курсу ДЕНС-терапії на параметри трофологічного статусу та імунологічні показники у хворих на ХП.

Література

1. Бабінець Л.С. Переваги поєднаного використання рефлексотерапії та гомеопатії в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит // Архів клініч. мед. – 2005. – №2 (8). – С. 42-44.
2. Губергріц Н.Б., Колкина В.Я. Новые возможности реабилитации больных хроническим рецидивирующим панкреатитом // Биол. медицина. – 2003. – № 1. – С. 19-24.
3. ДинаДЕНС. Руководство по динамической электро-нейростимуляции аппаратами ДинаДЕНС-Т и ДинаДЕНС-ДТ / Под ред. д.м.н. В.В. Чернышева. – Екатеринбург: ООО «РЦ АРТ», 2005. – 283 с.
4. ДинаДЕНС-ПК лечебно-диагностический комплекс. Руководство по эксплуатации. – Екатеринбург: ООО «РЦ АРТ», 2010. – 84 с.
5. Злыбский В.И. Лабиринты рефлексотерапии (150 вопросов начинающим свой путь). Монография. – Изд. 2-е, перер. и доп. – Харьков: СПД ФЛ Москин В.Н., 2005. – 316 с.
6. Калинин А.В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм (сообщение первое) / А.В. Калинин // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2006. – №6. – С. 5-15.
7. Универсальный регистр ДЕНС-терапии / В.В. Чернышев, В.В. Малахов, А.Ю. Рязкин, С.Ю. Рязкин. – Екатеринбург: 2003. – 165 с: табл. 5, рис. 72.



Новости

Новые перспективы лечения вирусного гепатита С генотипа 1 без препаратов интерферона и рибавирина

В скором времени в США ожидается регистрация новой схемы противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С для пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, самого устойчивого к существующим режимам лечения. Традиционная двойная схема терапии включает препараты интерферона, который вызывает плохо переносимые побочные эффекты, и рибавирин, частым побочным эффектом которого является анемия. Плохая переносимость терапии снижает комплаенс и может требовать коррекции доз, что в свою очередь отрицательно сказывается на возможности достижения

стойкого вирусологического ответа. Новая схема терапии включает три противовирусных препарата прямого действия – даклатасвир (ингибитор репликационного комплекса NS5A), асунапревир (ингибитор протеазы NS3) и субстанцию BMS-791325 (нуклеозидный ингибитор NS5B).

В открытом исследовании IIA фазы 66 ранее не леченных пациентов без цирроза рандомизировали для получения 12- или 24-недельной терапии даклатасвиром в дозе 60 мг/сут, асунапревиром в дозе 200 мг 2 раза в сутки и BMS-791325 в дозе 75 или 150 мг 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой служил стойкий вирусологический ответ (отсутствие РНК вируса в плазме крови по результатам полимеразной цепной реакции) на 12-й неделе после завершения курса лечения (СВР12).

В результате проведенного лечения СВР12 был зафиксирован у 61 из 66 пациентов (92%). Результаты лечения достоверно не различались у пациентов, инфицированных HCV субгенотипов 1a и 1b (94 и 88% достижения СВР12 соответственно), при статусе гена IL28B CC и не CC (100 и 89%), при использовании дозы 75 или 150 мг BMS-791325 (94 и 91%), а также не зависели от длительности терапии (94% после курса 12 нед и 91% после курса 24 нед). В ходе лечения у двоих пациентов наблюдался вирусологический прорыв, у одного пациента – рецидив инфекции. Побочные эффекты, приводящие к отмене препаратов, не отмечены.

Результаты этого небольшого исследования приближают внедрение в клиническую практику

эффективных альтернативных схем лечения HCV-инфекции на основе только противовирусных агентов прямого действия с лучшими, чем у традиционных препаратов, профилями безопасности и переносимости. В ближайшее время тройная схема терапии даклатасвир + асунапревир + BMS-791325 будет изучаться в следующих фазах клинических исследований с большей выборкой, включая больных с циррозом печени и пациентов, у которых оказалась неэффективной предыдущая противовирусная терапия.

Everson G.T. et al. Gastroenterology 2014 Feb; 146:420.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на лекарственные поражения печени

Лекарственные поражения печени (ЛПП), или лекарственная болезнь печени, определяются как нарушения функций и/или морфологии органа, вызванные рецептурными, безрецептурными лекарственными средствами или диетическими добавками, и представляют собой актуальную проблему современной медицины.

Выделяют предсказуемую дозозависимую гепатотоксичность лекарств, когда данные о ней представлены в инструкциях по медицинскому применению (например, парацетамол), и идиосинкразию, при которой развитие ЛПП в ответ на определенный препарат является результатом индивидуальной, как правило, генетически детерминированной непереносимости компонентов препарата или уязвимости структур печени. Амоксициллин/клавуланат, изониазид и НПВП лидируют в перечне лекарств, которые чаще всего становятся причиной идиосинкразических ЛПП. Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от асимптомных изменений печеночных проб до острой печеночной недостаточности.

Истинный показатель частоты ЛПП оценить невозможно даже в развитых странах из-за отсутствия единого учета врачебных назначений, специфических критериев диагностики ЛПП и затруднений с определением причинного препарата при политерапии. Недавно проведенное в Исландии масштабное популяционное исследование распространенности и исходов ЛПП (Bjornsson E.S. et al., 2013) выявило приблизительно 20 случаев ЛПП на 100 тыс. населения в год. Идиосинкразические ЛПП – это 11% случаев острой печеночной недостаточности в США (Reuben A. et al., 2010).

В таблице представлены профили гепатотоксичности препаратов, которые чаще всего вызывают те или иные формы лекарственной болезни печени. Пополняемая информация о различных лекарственных препаратах, способных вызывать поражения печени, представлена, например, на сайте LiverTox (www.livertox.nih.gov), который спонсируется Национальным институтом здоровья США.

Специалисты клиники Мэйо в США (Michael D. Leise et al., 2014) предлагают алгоритм диагностики ЛПП и принятия решений об отмене гепатотоксичных препаратов, представленный на рисунке.

При постепенном развитии и хроническом течении ЛПП является скорее диагнозом исключения, поскольку судить о связи симптомов и выявленных нарушений с приемом определенных лекарств можно только после исключения других возможных причин заболевания печени. Особого внимания требуют вирусные гепатиты в связи с высокой распространенностью их стертых форм и асимптомного вирусоносительства. В любом случае инфекция создает патологический фон и для развития ЛПП. Острые формы ЛПП легче связать с началом лечения определенным препаратом. Пункционная биопсия не рекомендуется в качестве рутинного метода верификации ЛПП, поскольку морфологические изменения неспецифичны, одна и та же гистологическая картина (например, жировой гепатоз) может наблюдаться на фоне приема разных лекарств, а также может быть обусловлена другими причинами, например алкоголизмом.

Лечение большинства форм ЛПП сводится к отмене вызвавшего их препарата и проведению патогенетической/симптоматической терапии, соответствующей биохимическому/гистологическому варианту поражения печени и направленной на нормализацию нарушенных метаболических путей и по возможности на восстановление гистологической структуры органа.

Наиболее тяжелая форма ЛПП – лекарственно-индуцированный острый аутоиммунный гепатит, как правило, хорошо отвечает на терапию преднизолоном. Начальная доза преднизолона, которая применяется в клинике Мэйо (Michael D. Leise et al., 2014), составляет 20–40 мг/сут, по мере нормализации печеночных проб доза постепенно уменьшается, пациент переводится на пролонгированную форму препарата. Лечение обычно продолжается до 6 мес. У некоторых пациентов лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит переходит в идиопатическую

рецидивирующую форму, и тогда может потребоваться поддерживающая гормонотерапия для профилактики рецидивов.

При холестатических формах ЛПП патогенетически обосновано назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, хотя убедительной доказательной базы их эффективности при данной патологии нет.

Для некоторых ЛПП, вызванных определенными препаратами, существует специфическое лечение (антидоты). При ЛПП, вызванных вальпроатами, следует назначить L-карнитин (Bohan T.P. et al., 2001). Внутривенное введение N-ацетилцистеина является основным способом терапии ЛПП, обусловленных приемом парацетамола, включая острую печеночную недостаточность с печеночной энцефалопатией. Доказано положительное влияние N-ацетилцистеина на выживаемость у данной категории больных (Lee W.M. et al., 2009).

При большинстве холестатических и смешанных ЛПП прогноз после отмены препарата благоприятный. Проявления желтухи регрессируют в течение 30–40 дней, при тяжелом холестазах – до года. Худший прогноз отмечается при гепатоцеллюлярном варианте ЛПП, особенно при развитии острой печеночной недостаточности и/или аутоиммунного гепатита. Важное прогностическое значение имеет уровень билирубина крови, который хорошо отражает тяжесть дисфункции гепатоцитов и их гибель. Известный гепатолог Нуман Zimmerman еще в 1978 г. установил, что уровень билирубина выше 3 верхних границ нормы при гепатоцеллюлярном ЛПП ассоциируется с риском летального исхода в среднем 10% (от 5 до 50%). Уровень билирубина выше 2 верхних границ нормы принят Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве критерия тяжелых ЛПП, при которых необходима госпитализация в специализированную клинику с возможностями оказания помощи при острой печеночной недостаточности.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Таблица. Перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств и вызываемые ими типы биохимических и гистологических нарушений

	Лекарственные средства
Тип поражения печени по изменению печеночных проб (соотношению АЛТ/ЩФ)	
Гепатоцеллюлярный тип (гепатит) АЛТ ≥3 ВГН (АЛТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) ≥5	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, баклофен, бупропион, ципрофлоксацин, антиретровирусные препараты, иматиниб, изониазид, кетоконазол, лизиноприл, лосартан, метотрексат, стероидные противовоспалительные препараты, рифампин, статины, тетрациклин, вальпроевая кислота
Холестатический тип ЩФ ≥2 ВГН (АЛТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) ≤2	Амоксициллин/клавуланат, анаболические стероиды, хлорпромазин, клопидогрель, эритромицин, ирбесартан, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы
Смешанный тип АЛТ >3 ВГН (АЛТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) от 2 до 5	Амоксициллин/клавуланат, анаболические стероиды, азатиоприн, карбамазепин, клонидин, эналаприл, эритромицин, нитрофурантоин, фенитоин, сульфонамиды, тразодон, верапамил, триметоприм/сульфаметоксазол
Гистологические изменения	
Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит	Аторвастатин, гидралазин, ипилимуаб, метилдопа, миноциклин, нитрофурантоин, антагонисты фактора некроза опухоли, вемурафениб
Стеатогепатит	Амиодарон, тамоксифен, вальпроевая кислота
Стеатоз	Метотрексат, ингибиторы обратной транскриптазы, тетрациклин, вальпроевая кислота
Гранулематоз	Аллопуринол, амиодарон, карбамазепин, дилтиазем, гидралазин, пеницилламин, прокаинамид, фенитоин, сульфонамиды
Фиброз	Метотрексат
Узловая регенеративная гиперплазия	Азатиоприн, блеомицин, циклофосфамид, хлорамбуцил, доксорубин, интерлейкин-2, трастузумаб
АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы для биохимических маркеров.	

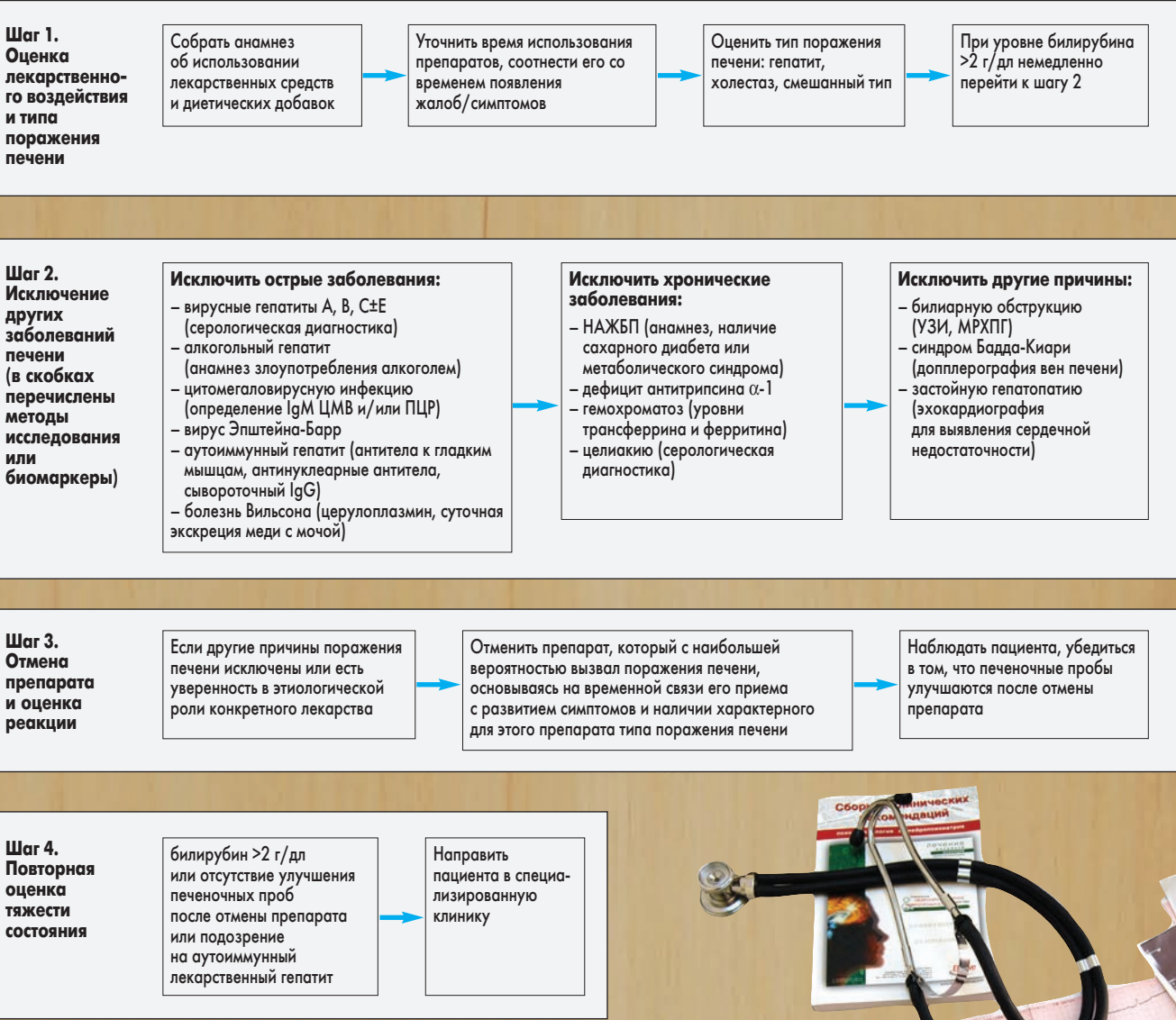


Рис. Алгоритм ведения ЛПП



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 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» Актуальні питання гастроентерології, гепатології та колопроктології

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-кому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
♦ вказати адресу доставки примірників.

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

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

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

Анкета читателя

Здоров'я України

Заполните анкету и отправьте по адресу:
«Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для базы данных 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:

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?

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Тематичний проект «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 помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
МЕДИЦИНСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Д.Є. Телегін, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
В.М. Козько, О.Є. Бондарь, Харківський національний медичний університет, Г.М. Дубінська, Є.Н. Минак, Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава, М. Мунтеану, гепатогастроентерологічне відділення клініки Pitie-Salpetriere, м. Париж (Франція)

Интерферон-опосередкована регресія фіброзу в ході противірусної терапії хронічного гепатиту С при різних варіантах поліморфізму гена IL28B



Д.Є. Телегін

Поява нових класів препаратів прямої противірусної дії суттєво збільшує шанси на досягнення успіху в терапії хронічного гепатиту С (ХГС). Загальноновизнаним критерієм повного виліковування ХГС є стійка вірусологічна відповідь (SVR), що визначається як авіремія протягом 24 тижнів після завершення курсу противірусної терапії (ПВТ). Однак не менш важливим показником одужання, що корелює з рівнем виживання хворих, є зниження некротично-запальної активності та стадії фіброзу печінки. Водночас широко відомі факти, коли, попри досягнення SVR, гістологічна картина ХГС не демонструє покращення, а деколи навпаки — набуває ознак циротичної трансформації і гепатоцелюлярної неоплазії [1]. Тому вивченню закономірностей фіброгенезу при ХГС сьогодні присвячується багато досліджень [2, 3]. Зокрема, виявлено пряму кореляцію між Т-алелем гена IL28B та швидкістю прогресування ХГС до цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми [4]. Однак залишаються нез'ясованими закономірності інтерферон-опосередкованої регресії фіброзу та його прогресування після завершення ПВТ. Метою нашої роботи стало дослідження зв'язку між ступенем зниження HCV-індукованого фіброзу печінки на момент закінчення ПВТ ХГС та основними варіантами поліморфізму гена IL28B.

Матеріали та методи

У ході дослідження нами було ретроспективно проаналізовано результати лікування 324 хворих, які отримували стандартну ПВТ з приводу ХГС 1b генотипу у Львівській, Полтавській, Харківській обласних інфекційних клінічних лікарнях (167 осіб) та в гепатологічному відділенні лікарні Pitie-Salpetriere Hospital, м. Париж (157 осіб). Стандартом терапії ХГС 1b генотипу вважали комбінацію пегільованих інтерферонів PegIFN-alpha2b (1,5 мкг/кг) або PegIFN-alpha2a (180 мкг) і рибавіріну (10 мг/кг) із загальною тривалістю курсу лікування 12 міс. Із дослідження виключалися пацієнти, що були коінфіковані HBV чи мали іншу патологію печінки (алкогольну хворобу печінки, неалкогольний стеатогепатит, аутоімунний гепатит, гемахроматоз), а також пацієнти, яким проводили монотерапію PegIFN, лікування комбінацією лінійних IFN та рибавіріну, і ті, що переліковувалися повторно. У групах порівняння оцінювали три варіанти вірусологічної відповіді: швидку (RVR, 4-й тиждень ПВТ), ранню (EVR, 12-й тиждень ПВТ) і стійку (SVR, 24-й тиждень після завершення ПВТ). Вікову, гендерну та клінічну характеристику хворих наведено в таблиці 1.

Вірусне навантаження гепатиту С визначали при використанні проби кількісного аналізу Abbott

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих		
Ознака	Категорія	Значення, %
Вік	<40 років	40,7
	40-60 років	52,5
	>60 років	6,8
Стать	Чоловіча	59
Вірусні чинники	Генотип 1b HCV	95
	Високе навантаження (>600 000 МО/мл)	75
Вихідна стадія фіброзу (METAVIR)	F1-F2	23,7
	F3-F4	37,4

Таблиця 2. Характеристика стадій фіброзу відповідно до шкал FibroTest, METAVIR, Knodell, Ishak [6]				
Опис фіброзу	Шкала FibroTest	Шкала METAVIR	Шкала Knodell	Шкала Ishak
Цироз	0,75-1,00	F4	F4	F6
Фіброз портальних трактів + множинні септи без цирозу	0,73-0,74	F3-F4	F3-F4	F5
	0,59-0,72	F3	F3	F4
Фіброз портальних трактів + поодинокі септи	0,49-0,58	F2	F1-F3	F3
	0,32-0,48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
Фіброз лише портальних трактів	0,28-0,31	F1	F1	F2
	0,22-0,27	F0-F1	F0-F1	F1
Фіброз відсутній	0,00-0,21	F0	F0	F0

M2000sp/rt HCV у реальному часі (Abbott, Ранжі, Франція). Генотипи вірусу гепатиту С встановлювали в ході часткового секвенування гена NS5B та порівняння отриманої послідовності нуклеотидів з еталонним штамом шляхом філогенетичного аналізу.

Стадію фіброзу оцінювали за шкалою METAVIR за допомогою методу ФіброТест, що обраховували за значеннями віку, статі та п'яти біохімічних показників: альфа-2-макроглобуліну, гаптоглобіну, гамма-глутамілтрансептидази (GGT), загального білірубину та аполіпопротеїну A1 [5, 6]. Співвідношення шкал FibroTest та METAVIR з описом відповідних гістологічних змін наведено в таблиці 2.

Рівень аполіпопротеїну A1, альфа-2-макроглобуліну та гаптоглобіну визначали методом турбідиметрії (з використанням систем Modular та Cobas Integra від Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина) та нефелометрії (BNII від Dade-Behring-Siemens Healthcare Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс, США), а також при застосуванні реагентів виробника (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина та Siemens Healthcare Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс, США) і реагентів Diagam (Гіленг'ен, Бельгія) для турбідиметричного аналізу на альфа-2-макроглобулін. Коефіцієнт варіації всіх тестів становив <3%. Рівень GGT, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину, загального холестерину, тригліцеридів та глюкози натше визначали, використовуючи аналізатори Hitachi 917, Modular та Cobas Integra (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина). АктіТест урахував вищепераховані маркери й АЛТ. У 65 хворих стадію фіброзу було оцінено у кратних обстеженнях: до та після курсу ПВТ.

У всіх 324 пацієнтів визначали варіант поліморфізму гена IL28B за встановленим однонуклеотидним поліморфізмом рестрикційного фрагмента rs12979860 19-ї хромосоми, вивчаючи вільно циркулюючу ДНК сироватки крові після екстракції автоматизованою системою NucliSENS^{easyMag}. Генотип IL28B встановлювали шляхом аналізу кривої плавлення гібридаційних зондів з використанням інструмента LightCycler⁴⁸⁰ (Roche Diagnostics, Мелан, Франція). Генотипи IL28B було визначено як CC, CT або TT. Генотипування поліморфної ділянки проводили з використанням системи ABI TaqMan allelic discrimination kit та the ABI7900HT Sequence Detection System (виробництва Biosystems, Carlsbad, CA, USA).

У статистичному аналізі застосовували: точний критерій Фішера, критерій хі-квадрат, критерій Стюдента, критерій Манна-Уїтні та складну логістичну регресію для багатоваріаційного аналізу. Для всіх аналізів використовували двосторонні статистичні випробування; р-значення, що становило ≥0,05, вважалося значимим. Для оцінки всіх достовірностей застосовували програмне забезпечення Number Cruncher Statistical Systems 2003 (NCSS, Кайсвіль, Юта, США).

Результати та обговорення

Усі варіанти виявлених нами змін стадій фіброзу на момент завершення ПВТ порівняно з вихідними значеннями можна розподілити на такі групи:

Продовження на стор. 56.

Д.Є. Телегін, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, В.М. Козько, О.Є. Бондарь, Харківський національний медичний університет, Г.М. Дубінська, Є.Н. Минак, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, М. Мунтеану, гепатогастроентерологічне відділення клініки Pitie-Salpetriere, м. Париж (Франція)

Інтерферон-опосередкована регресія фіброзу в ході противірусної терапії хронічного гепатиту С при різних варіантах поліморфізму гена IL28B

Продовження. Початок на стор. 55.

перша — суттєве зниження фіброзу (понад 0,35 пункту за шкалою FibroTest або на два ступені за шкалою METAVIR; табл. 2) констатовано у 25% пролікованих пацієнтів, друга — помірне зниження фіброзу (в середньому на 0,17 пункту за шкалою FibroTest або на один ступінь за шкалою METAVIR) зареєстровано у 64% хворих, третя — незмінний ступінь фіброзу встановлено у 7,6% пацієнтів, зростання фіброзу (в середньому на 0,24 пункту за шкалою FibroTest або до 1 ступеня за шкалою METAVIR) — у 3,4% (рис. 1).

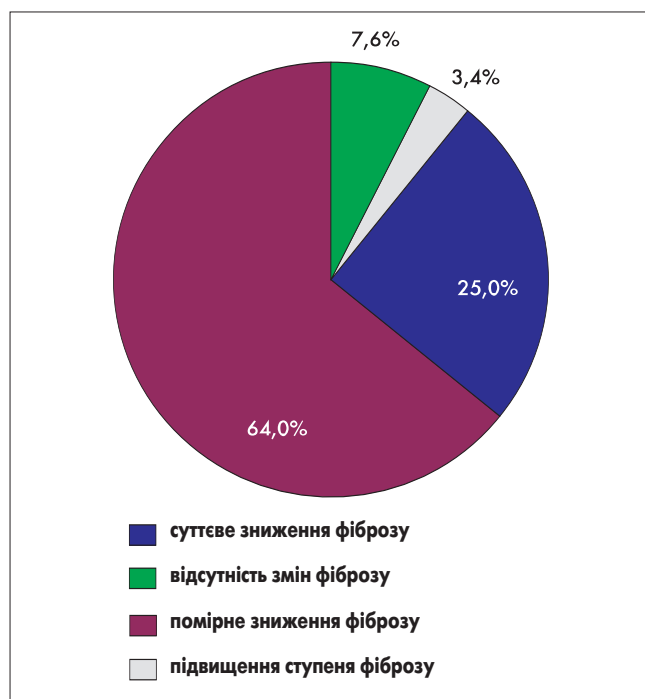


Рис. 1. Варіанти змін стадії фіброзу в ході ПВТ ХГС

Під час порівняльного аналізу таких традиційно визначальних предикторів SVR, як вірусне навантаження, генотип HCV, ступінь фіброзу, вік і стать, було виявлено, що жодна з досліджуваних груп не мала переваг щодо шансів на досягнення SVR. Достовірні відмінності стосувалися лише суттєвого переважання хворих із надмірною масою тіла серед пацієнтів вітчизняних клінік (76 проти 34%, $p<0,0001$; негативний предиктор SVR) та значної кількості осіб негроїдної раси серед пацієнтів

Основні ознаки	Україна	Франція	p
Вік >40 років	90 (54%)	121 (77%)	0,0004
Чоловіча стать	98 (59%)	93 (59%)	0,97
Раса			
Європеїдна	167 (100%)	120 (76%)	<0,0001
Негроїдна	0 (0%)	28 (18%)	—
Азійська	0 (0%)	9 (6%)	—
Індекс маси тіла >25	127 (76%)	46 (34%)	<0,0001
Високе вірусне навантаження HCV RNA >600,000 МО/мл	82 (49%)	82 (52%)	0,68
«Сприятливі до лікування» генотипи G2/G3	30 (18%)	36 (23%)	0,36

клініки Pitie-Salpetriere (18 проти 0%, $p<0,0001$; негативний предиктор SVR) (табл. 3).

Попри те, що для осіб негроїдної раси, як відомо, характерно переважання Т-алеля гена IL28B, за даними проведених молекулярно-генетичних досліджень, відмінності в частоті варіантів поліморфізму IL28B серед хворих українських і французьких клінічних центрів були статистично недостовірними (табл. 4).

Варіанти поліморфізму гена IL28B	Франція, %	Україна, %	Достовірність (p)
СС	33	35	0,46
СТ	48	52	
ТТ	19	13	

Загальне співвідношення основних варіантів поліморфізму гена IL28B серед 324 обстежених хворих становило: СС — 34%, СТ — 50%, ТТ — 16%. Незважаючи на тотожність рандомізованих груп за предикторами SVR, аналіз ефективності ПВТ у цих групах показав статистично достовірну відмінність: частота SVR в українських пацієнтів досягла 63% проти 47% серед пацієнтів клініки Pitie-Salpetriere ($p<0,05$). На перший погляд, таку високу ефективність ПВТ в українських клініках можна було б пояснити молодшим віком пацієнтів або гіршим комплаєнсом французьких хворих, однак дійсні причини відмінностей у частоті SVR у цих групах вдалося з'ясувати лише завдяки побудові п'яти 2-факторних моделей з фактором популяції та з кожним із п'яти прогностичних факторів: генотип IL28B, стадія фіброзу, ступінь запалення, генотип вірусу й вірусне навантаження. Значення співвідношення шансів (odds ratio, OR) з однією змінною групи перевірки достовірності становило 1,98 (1,14–3,45; $p=0,02$). При цьому прогностичне значення генотипу IL28B в українській групі виявилось достовірно вищим (8,95; діапазон 2,16–37,1; $p=0,003$), ніж у французькій (3,32; діапазон 1,29–8,53; $p=0,01$), у середньому співвідношення шансів (OR) становило 4,84 (діапазон 2,59–12,50; $p=0,0001$). Отже, основною причиною відмінностей у частоті SVR виявилася результуюча багатофакторного варіаційного аналізу, що враховувала п'ять основних ознак: IL28B, стадію фіброзу (FibroTest), ступінь запалення (ActiTest), генотип вірусу та вірусне навантаження.

Відповідно до мети дослідження нами співставлено динаміку фіброзу у ході ПВТ у двох групах пацієнтів: із відсутнім ($n=110$) та наявним ($n=214$) Т-алелем гена IL28B. Цілком прогнозовано було констатовано найбільш значне зниження ступеня фіброзу серед хворих із сприятливим СС варіантом гена IL28B, адже саме в цій групі пацієнтів була найвища частота SVR (87 проти 44% при СТ/ТТ генотипах). Однак, на нашу думку, більш важливими є виявлені нами відмінності в динаміці фіброзу всередині групи хворих, які досягли SVR, адже саме ці пацієнти вважаються остаточно вилікованими і не підлягають подальшому диспансерному спостереженню. Серед осіб, що досягли стійкої авіремії, найнижчий ступінь зниження фіброзу (в середньому на 1,25 пункту за шкалою METAVIR) виявлено у носіїв Т-алеля гена IL28B, натомість максимальне зниження фіброзу констатовано в осіб, у яких

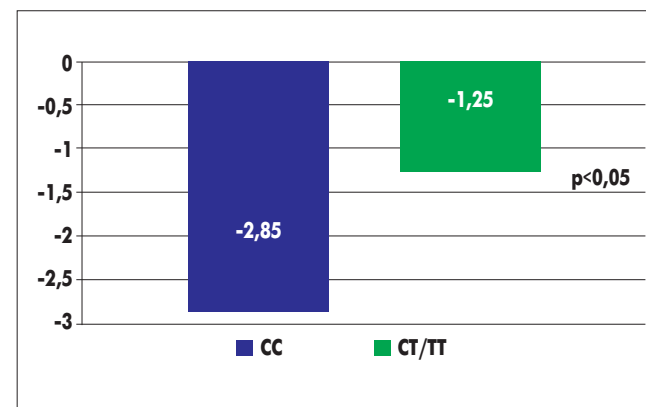


Рис. 2. Ступінь зниження фіброзу печінки у хворих, що досягли SVR після курсу ПВТ ХГС 1b генотипу, залежно від поліморфізму гена IL28B

однонуклеотидний поліморфізм IL28B відповідає генотипу СС ($p<0,05$) (рис. 2).

Отримані дані свідчать про те, що не всі хворі на ХГС, які досягають стійкої вірусологічної відповіді, позбуваються ризиків, пов'язаних із наслідками персистенції вірусу HCV. Ці спостереження дозволяють припустити, що у носіїв Т-алеля в рестрикційному фрагменті rs12979860 гена IL28B навіть після елімінації вірусу гепатиту С може зберігатися підвищена активність перисинусоїдальних клітин Іто та експресія білків-інгібіторів апоптозу (таких як Bcl-2), що підтримують процеси фіброгенезу, моно- та поліклональну проліферацію астроцитів і В-лімфоцитів з високим ризиком В-клітинної та гепатоцелюлярної неоплазії. Додатковими тригерами прогресування фіброзу в таких випадках, безперечно, можуть виступати ендогенні (стеатоз) та екзогенні (токсико-аліментарні) чинники. Тому, на нашу думку, доцільним є запровадження диспансерного спостереження з моніторингом фіброгенезу (FibroTest) і канцерогенезу (α -FP) не лише у хворих із наявним ХГС, а й у пацієнтів, що досягли авіремії, проте й надалі належать до груп ризику прогресування фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Література

- Hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in hepatitis C patients without cirrhosis on a pre-treatment liver biopsy / Justin L. Sewell, Kristine M. Stick, Alexander Monto // Eur J Gastroenterol Hepatol. — 2009. — № 21(2). — P. 225–229.
- Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection / Charlton M.R., Thompson A., Veldt B.J., Watt K., Tillmann H., Poterucha J.J., Heimbach J.K., Goldstein D., McHutchison J. // Hepatology. — 2011. — № 53(1). — P. 317–324.
- Role of IL28B polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and post-transplant antiviral therapy / Eurich D., Boas-Knoop S., Bahra M., Neuhaus R., Somasundaram R., Neuhaus P., Neumann U., Seehofer D. // Transplantation. — 2012. — № 93(6). — P. 644–649.
- Genomics and HCV infection: Progression of fibrosis and treatment response Emilie Estrabaud, Michel Vidaud, Patrick Marcellin, Tarik Asselah // Journal of Hepatology. — 2012. — Vol. 57. — P. 1110–1125.
- Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. — 1996. — № 24(2). — P. 289–293.
- Ngo Y., Munteanu M., Messous D., Charlotte F., Imbert-Bismut F., Thabut D., Lebray P., Thibault V., Benhamou Y., Moussalli J., Ratzu V., Poynard T. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C // Clin Chem. — № 52 (10). — P. 1887–1896.

СІНЕВО
медична лабораторія

9322 **ПЛР. Генетика**
Інтерлейкін-28В
(ІЛ-28/IL-28В)
440 грн – 3 дні



Гептрал®

ОДНА ЖИЗНЬ – ОДНА ПЕЧЕНЬ

АДЕМЕТИОНИН

®



ЛЕЧЕНИЕ ОБЫЧНО НАЧИНАЮТ с парентерального использования или применения таблеток

Масса тела		Начальная терапия	Начальная или поддерживающая терапия	
 < 80 кг	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	
 > 80 кг	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® 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®.

Abbott
A Promise for Life