



№ 2 (36)

травень 2015 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635

Здоров'я[®] України[©]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



Член-корреспондент НАМН
України, професор
Наталія Харченко

**50-й Міжнародний
конгрес
Європейської асоціації
по вивченню печини**

Читайте на сторінці **4**

Доктор медичних наук,
професор
Вячеслав Передерій

**Потребление кофе и риск
желчнокаменной болезни:
критический обзор**

Читайте на сторінці **22**

Доктор медичних наук,
професор
Ольга Голубовская

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

Читайте на сторінці **30**

Доктор медичних наук,
професор
Марина Щербинина

**Пациент
с туберкулезом кишечника.
Диагноз, о котором
нельзя забывать**

Читайте на сторінці **44**

Доктор медичних наук,
професор
Лілія Бабінець

**Підшлункова залоза,
хронічний панкреатит
і трофологічна недостатність:
етіологічні, патогенетичні
та клінічні аспекти**

Читайте на сторінці **56**

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 Глэморган, 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. **MOVIPREP и МОВИПРЕП** — торговые марки, зарегистрированные группой компаний Норжин.

^{*} ПЭГ — полиэтиленгликоль (макрогол), АКо — А-комплекс (аскорбиновая кислота + аскорбат натрия)
1. Eli 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





ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ БЫСТРОЕ УЛУЧШЕНИЕ САМОЧУВСТВИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ^{1, 2}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ГЕПТРАЛ®

Регистрационное удостоверение: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01. **Состав.** 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС A16A A02. **Показания.** Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных; депрессивные синдромы. **Противопоказания.** Генетические дефекты, которые влияют на метиониновый цикл и/или вызывают гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12). Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2–3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют иной цвет, кроме от белого до желтоватого, необходимо отказаться от их применения. **Начальная терапия. Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза составляет 5–12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной парентеральной терапии составляет 15–20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени. **Перорально (внутри):** рекомендованная доза составляет 10–25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** по 2–4 таблетки в сутки (800–1600 мг/сут). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. **Побочные реакции.** По данным 22-х проведенных клинических исследований лечения адеметионом побочные реакции

наблюдались у 7,2 % от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причину связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезии; сердечно-сосудистые расстройства; приливы, поверхностный флебит; вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота; печеночная колика, цирроз печени; гипергидроз, зуд, кожные реакции; артралгия, мышечные судороги; астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались гиперчувствительность, анафилактические реакции или анафилактические реакции, тревога, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), ангионевротический отек, аллергические кожные реакции, редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери/риск для плода. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Взаимодействие.** Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гептрал®.

2. Anstee Q. A., Day C. P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J. of Hepatol.; 2012; 57: 1097–1109.

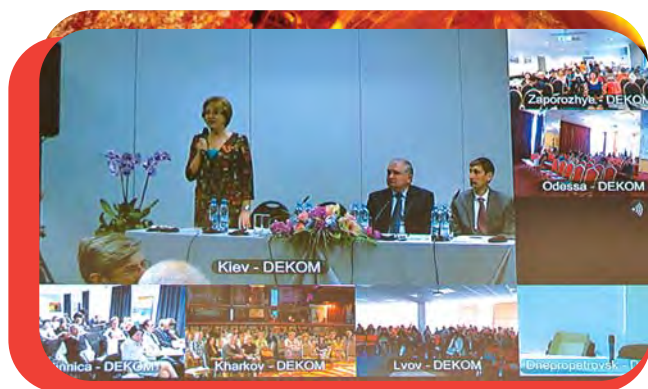
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

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

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

Международный день здорового пищеварения-2015

Ежегодно 29 мая отмечается Международный день здорового пищеварения, учрежденный Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в 2004 г. Под эгидой WGO профессиональные общества более 50 стран мира в этот день проводят мероприятия по привлечению внимания общественности к актуальным проблемам здравоохранения, связанным с заболеваниями органов пищеварения. С 2008 г. День здорового пищеварения отмечается и в нашей стране по инициативе Украинской гастроэнтерологической ассоциации, при поддержке Министерства здравоохранения и компаний-партнеров. По традиции WGO определяет тему очередного Дня здорового пищеварения. В 2014 г. обсуждалась роль микрофлоры кишечника человека в поддержании здоровья. В этом году эксперты обратили внимание на проблему изжоги как распространенного и недооцененного симптома заболеваний желудочно-кишечного тракта с потенциально опасными последствиями.



Международный день здорового пищеварения-2015 в Украине проходил в формате научного онлайн-симпозиума с центральной студией в г. Киеве при участии врачебных аудиторий и научных школ Винницы, Днепропетровска, Житомира, Запорожья, Львова, Одессы, Харькова. Генеральным спонсором мероприятия выступила компания «Абботт», известная широкой линейкой препаратов для гастроэнтерологии. Симпозиум был посвящен 50-летию кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, которая является флагманом последипломного образования украинских гастроэнтерологов и принимает активное участие в международных образовательных и научных проектах. Заведующая кафедрой — член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко открыла работу симпозиума обзором основных новостей с 50-го юбилейного Международного конгресса Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL), который проходил 22-26 апреля в г. Вене (Австрия). Подробные отчеты украинской делегации о состоявшемся масштабном научном форуме представлены на страницах этого номера газеты.

Главной теме Дня здорового пищеварения — изжоге, а также ее последствиям и подходам к лечению посвятили свои лекции профессор А.Э. Дорофеев и И.Н. Скрыпник. Тематика симпозиума также включала лекции по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (профессор Ю.М. Степанов), ее связи с желчным рефлюксом (профессор Т.Д. Звягинцева), внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (профессор Н.Б. Губергриц), дисбиозами желудочно-кишечного тракта (профессор Г.Д. Фадеенко). О возможностях современной эндоскопической диагностики рефлюксных поражений пищевода рассказал доцент С.В. Музыка. Вопросам питания больных с кислотозависимыми заболеваниями посвятили выступление главного диетолога Министерства здравоохранения Украины, доцент О.В. Швец. Профессор Г.А. Анохина представила новые данные о физиологической роли незаменимых нутриентов — витаминов С, В, фолиевой кислоты и биотина. Профессор О.Я. Бабак обратил внимание аудитории на окислительный стресс как универсальный механизм повреждения гепатоцитов при заболеваниях печени и возможность найти антиоксидантную защиту в привычных продуктах питания.

Центральным событием дня стала лекция профессора Хосе Мато (Испания), который принимал активное участие в исследованиях физиологической роли S-аденозилметионина и доказал способность этой молекулы снижать смертность и потребность в трансплантации у пациентов с циррозом печени. Подобно глюкозе и АТФ S-аденозилметионин (синонимы — адеметионин, SAdMe, AdoMet) является естественным метаболитом всех живых организмов — от бактерий до клеток

организма человека. В то время как глюкозы, триглицеридов и холестерина в рационе питания в избытке, а клетки абсорбируют эти нутриенты из крови, содержание SAdMe в пище скудное, значительная его часть синтезируется внутриклеточно из



генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAdMe. Каждая клетка регулирует синтез SAdMe в соответствии с собственными потребностями. Более того, в отличие от глюкозы, триглицеридов и холестерина SAdMe не секретируется печенью для использования другими тканями, а потребляется внутриклеточно.

В организме человека SAdMe является ключом к трем метаболическим путям — реакциям транسمетилирования, аминопропилирования и транссульфурирования. В реакциях транسمетилирования метильная группа SAdMe переносится к сотням различных субстратов — от низкомолекулярных токсинов до фосфолипидов и ДНК. Пропиламиновая группа SAdMe задействована в синтезе полиаминов (спермина и спермидина) — ключевых компонентов хроматина, который в комплексе с ДНК образует хромосомы в ядре всех эукариотических клеток. Метильные и пропиламиновые группы SAdMe необходимы для таких важных процессов, как регуляция экспрессии генов и функции белков, сборка фосфолипидов клеточных мембран и липопротеинов. При транссульфурировании атом серы SAdMe используется для образования главного фермента антиоксидантной защиты организма — глутатиона, а также цитопротектора таурина.

Физиологическую роль SAdMe лектор сравнил с многофункциональным швейцарским армейским ножом: эта молекула влияет на структуру клеточных мембран и хроматина, регулирует функцию генов, антиоксидантную защиту и ряд важных путей липидного обмена.



Сведения о важной роли SAdMe для функционирования гепатоцитов породили гипотезу о том, что при заболеваниях печени синтез этой молекулы снижается, а введение SAdMe извне может стать перспективным подходом к лечению. В ранних экспериментах было показано, что у пациентов с циррозом нарушается клиренс предшественника SAdMe — метионина после перорального или внутривенного введения этой аминокислоты. Впоследствии было установлено, что экспрессия генов, кодирующих ферменты MAT1/III, зависит от состояния печени и угнетается уже на ранних стадиях поражения органа, задолго до того, как гистологическая картина становится клинически явной, что обуславливает снижение биосинтеза SAdMe и патологическое накопление метионина. Дефицит SAdMe в первую очередь проявляется нарушением метилирования фосфолипидов клеточных мембран. Синтез SAdMe и фосфатидилхолина нарушается при циррозе

печени, что приводит к повышению проницаемости мембран гепатоцитов, стрессу эндоплазматического ретикулума и патологической секреции липопротеинов очень низкой плотности.

Последствия постоянно сниженного уровня адеметионина профессор Мато и соавт. изучали в экспериментах на мышах MAT0, у которых отсутствует ген, кодирующий фермент синтеза SAdMe. У этих животных к возрасту 8 мес развивался спонтанный стеатогепатит, а в 14 мес — фиброз и рак печени.

SAdMe может оказывать влияние на патогенез неалкогольной жировой болезни печени как катализатор митохондриального окисления свободных жирных кислот (СЖК) и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, необходимого для образования липопротеинов очень низкой плотности и утилизации избытка триглицеридов. В условиях дефицита SAdMe возникает дисбаланс между поступлением/синтезом и выведением/катаболизмом СЖК. Часть их преобразуется в относительно стабильные запасы триглицеридов, депонируемые в гепатоцитах. Когда последние переполняются триглицеридами, избыток СЖК становится причиной активации провоспалительных цитокинов, которые запускают следующую стадию болезни печени — стеатогепатит.

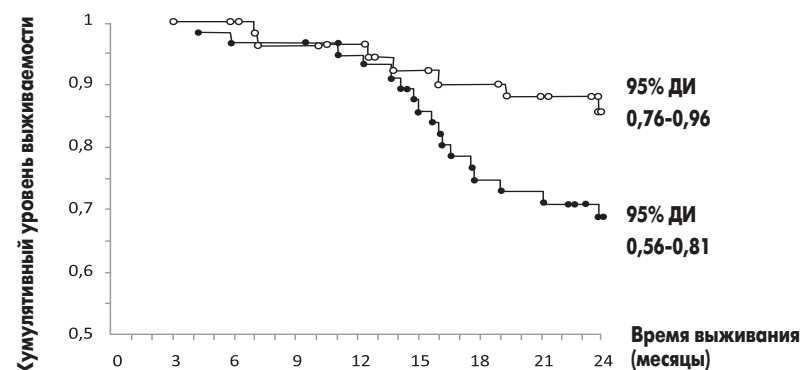


Рис. SAdMe при алкогольном циррозе печени (Х. Мато и соавт., 1999): из всех 115 пациентов с алкогольным циррозом классов А и В по Чайлд-Пью в группе пациентов, которые получали Гептрал, общая смертность и потребность в трансплантации печени была в 2,5 раза ниже (29% в группе плацебо в сравнении с 12% в группе SAdMe (p=0,025))

Эксперименты на животных показали, что восполнение дефицита SAdMe может сделать этот процесс обратимым. Мышам с индуцированным стеатогепатитом (отсутствием гена MAT) через желудочный зонд вводили 30 мг/кг массы тела SAdMe в течение двух месяцев. В результате наблюдалось достоверное уменьшение содержания триглицеридов в печени животных по сравнению с контрольной группой и мышами линии MAT0 со стеатогепатитом, которые получали плацебо. Кроме того, отмечалось уменьшение экспрессии генов, кодирующих промоторы фиброза печени.

Лектор поделился собственным опытом изучения SAdMe в качестве перспективной терапии алкогольного цирроза печени. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании (J.M. Mato et al., 1999) оценивали эффекты перорального приема SAdMe в течение двух лет у 123 пациентов с алкогольной болезнью печени. Примерно четверть больных также страдали хроническим вирусным гепатитом. 62 пациента были распределены случайным образом в группу SAdMe в дозе 1200 мг/сут, 61 больной — в группу плацебо.

На основании рассмотренных данных лектор сделал общий вывод о том, что SAdMe является привлекательной терапевтической опцией для терапии ранних стадий хронических заболеваний печени. Учитывая роль SAdMe в обеспечении жизнеспособности, поддержании функций и защите от повреждения гепатоцитов, а также доказанную на сегодняшний день взаимосвязь между способностью печени поддерживать адекватный ситуационный уровень синтеза SAdMe и возникновением/прогрессированием заболеваний печени, введение SAdMe извне является перспективным терапевтическим решением уже при первых эпизодах заболевания.

В Украине препарат адеметионина представлен компанией «Абботт» под названием Гептрал и хорошо зарекомендовал себя в качестве гепатопротектора для использования в комплексной терапии хронических заболеваний печени алкогольной, вирусной и другой этиологии.

Подготовил Дмитрий Молчанов



50th THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2015
APRIL 22-26, VIENNA, AUSTRIA

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев;

50-й Международный конгресс

22-26 апреля в г. Вене (Австрия) состоялся юбилейный 50-й Международный конгресс Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), в котором приняли участие 10 127 специалистов из разных стран мира, в т. ч. украинские гастроэнтерологи.

За 5 дней работы конгресса было представлено около 1400 докладов. Особенностью данного мероприятия было то, что все публикации презентовались в электронном виде. Среди наиболее важных и интересных событий конгресса — 30-летие профильного издания Journal of Hepatology, обнародование и обсуждение новых рекомендаций EASL (2015) по лечению вирусного гепатита С, а также рекомендаций по неинвазивным методам диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В этом коротком обзоре приведена лишь небольшая часть информации из докладов зарубежных исследователей.

Жировая болезнь печени: новые клинические аспекты и перспективные подходы к лечению

В рамках конгресса по проблеме НАЖБП был проведен курс последипломного образования, на котором были всесторонне освещены вопросы патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания.

N. Chalasani (США) отметил, что не у всех больных с НАЖБП развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Так, предполагается, что его частота при НАЖБП составляет менее 25%. Факторами риска НАЖБП с установленной ассоциацией являются ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия, метаболический синдром (МС). К факторам с возможной ассоциацией относятся гипотиреоз, синдром обструктивного апноэ сна, гипопитуитаризм (гипогонадизм), панкреатодуоденальная резекция, дефицит витамина D. Методы диагностики НАСГ можно разделить на 2 группы. К первой относятся неинвазивные шкалы риска и транзитная эластография, ко второй — чрескожная биопсия печени.

R. Loomba, N. Schork (США) выступили с докладом «Наследственная предрасположенность к развитию фиброза и стеатоза печени, их общие генетические эффекты и метаболические признаки при НАЖБП: проспективное исследование близнецов» и представили результаты, свидетельствующие о том, что и фиброз, и стеатоз печени имеют наследственный характер, но их развитие происходит только при определенных метаболических условиях. Из этого следует, что появление стеатоза печени ассоциируется с индексом массы тела (ИМТ) и гиперинсулинемией, фиброза — с уровнем гликозилированного гемоглобина.

В докладе «Увеличение сочетания НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы в США: данные реестра SEER (2004-2009)» Z. Younossi, M. Otgonsuren и соавт. (США) рассмотрели ретроспективную оценку заболеваемости и смертности пациентов при сочетанной патологии печени (НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы — ГЦК) в США. Выявлено значительное повышение частоты заболеваемости ГЦК в популяции пациентов с НАЖБП. НАЖБП занимает первое место среди причин развития ГЦК. При их сочетании существенно уменьшается длительность жизни, чаще отмечается более тяжелая стадия опухолевого процесса, ухудшаются возможность и результативность трансплантации печени.

R. Anty, Y.L. Liu и соавт. (Франция) в докладе «FNDC5 rs3480 реализует протекторную функцию в отношении стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП» показали, что у носителей FNDC5 rs3480 рецессивной аллели G отмечаются значительно меньшая тяжесть

стеатоза и более мягкое течение фиброза печени у представителей европеоидной расы.

Различный кишечный и плазменный метаболизм желчных кислот микробного происхождения при НАЖБП описали P. Puri, S.M. Siddiqui и соавт. (США). Авторы предполагают, что метаболизм желчных кислот является важным патогенетическим фактором и потенциальной точкой терапевтического приложения при более тяжелом течении НАСГ. Вторичный метаболит желчных кислот — гликодезоксиколат — оказался единственным подходящим маркером, уровень которого был существенно выше у пациентов с НАСГ по сравнению с таковым у больных с НАЖБП, что позволяет рассматривать его использование с целью оценки тяжести и варианта НАЖБП в дальнейшем.

По мнению исследователей I. Papapostoli, F. Lammert (Германия), кратковременное назначение витамина D пациентам со стеатозом печени улучшает состояние органа (по данным комплексных исследований с использованием

Среди детей с ожирением данный показатель превышает 70% (частота встречаемости среди мальчиков и девочек соотносится как 2:1). С учетом выраженной взаимосвязи между НАЖБП, МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) это особенно опасно.

Идентификации детей, предрасположенных к НАЖБП/НАСГ, может способствовать генетический анализ, т. к. у них наблюдаются одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах, регулирующих метаболизм липидов, окислительный стресс, продукцию инсулина и фиброгенез. В то же время определенное значение имеют малоподвижный образ жизни и гиперкалорийная диета. В ряде клинических испытаний, оценивавших эффекты метформина, витамина E, докозагексаеновой кислоты, было отмечено их положительное влияние на баллонную дистрофию, стеатоз и воспаление, но фибротические изменения оказались рефрактерны к такому лечению.

Доклад V. Wong (Китай) был посвящен проблеме НАСГ у лиц с недостаточной массой

может способствовать небольшое (на 3-5%) уменьшение массы тела.

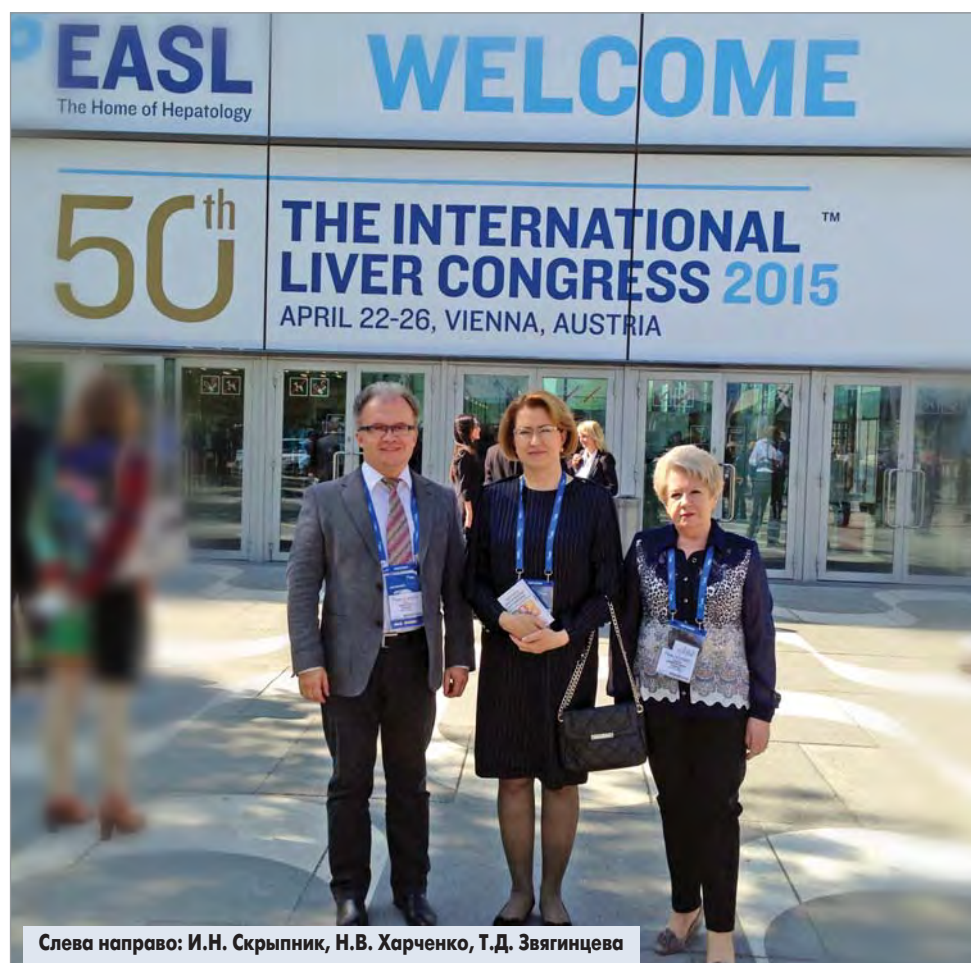
A. Castaldello (Италия) констатировала, что повышенный ИМТ не всегда является показателем наличия чрезмерного количества жира и наоборот. Висцеральный жир в большей степени, чем подкожный, ассоциируется с НАЖБП и ИР. Т. н. эктопический жир, как правило, не ограничивается каким-то одним органом (например, печенью), поэтому у пациентов с НАЖБП в отличие от лиц с преобладанием подкожного жира повышен кардиометаболический риск. ИР жировой ткани является одной из основных причин появления т. н. эктопического жира в печени и ассоциируется с липотоксичностью, продукцией свободных радикалов и повреждением клеток. Насыщенные жирные кислоты характеризуются более высокой липотоксичностью по сравнению с ненасыщенными. У пациентов с недостаточной массой тела с НАЖБП отмечается тенденция к повышенному содержанию висцерального жира. Наличие висцерального жира ассоциируется с нарушением обмена глюкозы и жиров.

E. Bugianesi (Италия) указала на то, что ИР способствует прогрессированию стеатоза в НАСГ и фиброз. Метод определения инсулиночувствительности (ИЧ) является ключевым для выявления взаимосвязи между ИР, гиперинсулинемией и повреждением печени. В клинической практике индекс ИЧ/ИР используется в качестве неинвазивной оценки прогноза тяжелого повреждения печени, лежащего в основе МС.

C. le Roux (Ирландия) высказал убеждение, что бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения пациентов с избыточной массой тела, обеспечивающим длительное сохранение результата. К наиболее часто используемым операциям относятся лапароскопическое желудочное шунтирование, бандажирование желудка и вертикальная гастропластика. Бариатрическая хирургия улучшает течение сопутствующих заболеваний и снижает уровень общей и сердечно-сосудистой смертности. Шунтирование желудка способствует подавлению чувства голода, увеличивая насыщение, изменению вкусовых привычек и повышению энергетических затрат, связанных с диетой. Эффективность бандажирования желудка объясняется уменьшением чувства голода посредством влияния на блуждающий нерв. Отдельные физиологические и клинические эффекты вертикальной гастропластики подобны желудочному шунтированию. У больных с НАЖБП на фоне бариатрической хирургии было отмечено существенное улучшение, однако при НАСГ оно было менее выраженным. Таким образом, раннее вмешательство при НАЖБП (до развития фиброза) может способствовать более благоприятным результатам, что имеет особое значение у пациентов с СД 2 типа и ИР.

По мнению H. Yki-Jarvinen (Финляндия), как НАЖБП/МС, так и ИР/МС повышают риск развития ССЗ независимо от наличия ожирения. В их основе лежат одинаковые патофизиологические механизмы, что может объяснять взаимосвязь с ССЗ. НАЖБП также может служить лучшим предиктором ССЗ в сравнении с МС. У больных с НАЖБП с полиморфизмом PNPLA3 I48M отмечается стеатоз, однако отсутствуют признаки ИР. Это свидетельствует о том, что стеатоз, ИР и риск развития ССЗ не всегда могут быть взаимосвязаны.

В докладе V. Ratzin (Франция) была рассмотрена роль сенситайзеров инсулина в лечении НАСГ. ИР является почти универсальным показателем при первичном НАСГ. Основным источником свободных жирных



Слева направо: И.Н. Скрыпник, Н.В. Харченко, Т.Д. Звягинцева

фибросканирования). Результаты испытания показали связь уровня витамина D в сыворотке крови с выраженностью стеатоза печени. Было отмечено значительное улучшение состояния печени после проведения кратковременной (4-недельной) заместительной терапии препаратом витамина D. Авторы сделали вывод, что стеатоз — это динамический процесс, который можно регулировать краткосрочными терапевтическими вмешательствами. Отмечено, что исследование продолжается, пациенты будут обследованы через 3 и 6 мес, планируется изучить молекулярные механизмы ремоделирования печени под влиянием витамина D.

V. Nobili (Италия) отметил, что НАЖБП демонстрирует стремительный рост в структуре хронической патологии печени у детей. Согласно эпидемиологическим данным, ее частота в детской популяции составляет 3-10%.

тела. У большинства таких больных имело место недавнее увеличение массы тела, а также другие метаболические факторы риска или инсулинорезистентность (ИР). Поскольку пациенты с недостаточной массой тела менее склонны к прогрессированию заболеваний, им рекомендовано проведение неинвазивных тестов на наличие НАСГ и фиброза. ИМТ не является оптимальным методом оценки ожирения. У больных с нормальным ИМТ может иметь место центральное (висцеральное) ожирение. Поэтому у больных с недостаточной массой тела с НАЖБП часто наблюдается большая окружность талии или увеличение соотношения талии и бедер. У пациентов с недостаточной массой тела с НАЖБП здоровое питание и регулярная физическая нагрузка часто оказываются достаточными для достижения ремиссии. Уменьшению стеатоза печени

Европейской ассоциации по изучению печени

кислот, поступающих в печень, является их неконтролируемое высвобождение из инсулинорезистентной жировой ткани. Согласно последним исследованиям, уменьшение ИР способствует улучшению метаболических и гистологических показателей НАСГ. В связи с этим представляет интерес использование препаратов, оказывающих влияние на процессы регуляции функции инсулина, а также на дефекты метаболических путей, способствующие развитию ИР. Метформин — пероральный бигуанид, используемый в лечении СД 2 типа, действует как инсулин-сенситайзер, уменьшая продукцию глюкозы в печени и повышая ее утилизацию на периферии. В то же время исследования показали: метформин улучшает показатели обмена глюкозы и липидов, но не оказывает влияния на гистологическую картину печени и уровень аминотрансфераз и не рекомендуется для лечения НАСГ. Не получено также убедительных данных о протекторном действии метформина относительно НАСГ-ассоциированного канцерогенеза.

Тиазолидиндионы. Из всех изученных препаратов глитазоны имеют лучшую доказательную базу и патогенетическое обоснование использования для лечения НАСГ. Глитазоны способствуют дифференциации инсулинорезистентных крупных преадипоцитов в мелкие пролиферативные инсулиночувствительные адипоциты. Индуцируя липопротеинлипазу и ряд липогенных генов, глитазоны повышают захват и синтез жирных кислот в жировой ткани, что снижает жировую нагрузку в таких органах, как печень и мышцы. Другим механизмом их действия является способность повышать продукцию адипонектина, увеличивающего β -окисление жирных кислот в печени и мышцах. Кроме того, было показано, что глитазоны могут обладать противовоспалительным эффектом, что уменьшает активность фиброгенеза в печени в ответ на повторное повреждающее воздействие. Последние руководства рекомендуют использовать пиоглитазон в лечении больных с гистологически доказанным НАСГ. Однако отдаленные результаты по безопасности и эффективности не известны. С осторожностью его следует применять у пациентов с СД и нарушениями функций сердца.

Агонисты фарнезопидного X-рецептора (ФХР). Обетихоловая кислота — производное хенодезоксихолевой кислоты — является селективным агонистом ФХР, мощным метаболическим регулятором с противовоспалительными, иммуномодулирующими и антифибротическими свойствами. Среди побочных эффектов такой терапии — зуд и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Активация PPAR δ вызывает повышение β -окисления жирных кислот в печени, подавление печеночного липогенеза, снижение продукции глюкозы в печени и уменьшение воспаления в печени. PPAR δ оказывает гепатопротекторный эффект, особенно в отношении липотоксичности. Препарат GFT505, обладающий активностью в отношении PPAR α и PPAR δ , согласно исследованиям с участием больных с абдоминальным ожирением и ИР способствовал уменьшению печеночной и периферической ИР, дислипидемии, маркеров воспаления и улучшению функциональных печеночных тестов. Также была доказана его антифибротическая активность. В настоящее время проводится IIb фаза клинических исследований применения препарата у больных с НАСГ. В будущих терапевтических схемах лечения предлагается комбинировать инсулинорезистентности с гепатопротекторными, антифибротическими и противовоспалительными препаратами.

A. Villanueva (США) остановился на вопросах причинно-следственной связи между НАЖБП/НАСГ и ГЦК. Потенциальные механизмы малигнизации в данной ситуации включают воспалительные факторы (NF- κ B), метаболические расстройства и оксидативный стресс. К сожалению, на данный момент ни один препарат не обладает способностью предотвращать возникновение и прогрессирование заболевания и развития ГЦК.

В докладе **H. Tilg (Австрия)** была рассмотрена концепция о важной роли кишечной микробиоты в развитии НАЖБП/НАСГ, что подтверждается рядом доклинических исследований. Дисбиоз может отражать начальные пусковые этапы при НАЖБП и способствовать активации многих иммунных процессов. Цитокины являются основными повреждающими факторами при ожирении и связанных с ними нарушениях. Они провоцируют и поддерживают воспаление низкой степени, которое ответственно за фенотипы заболевания, ассоциирующиеся с тяжелым ожирением. Ожирение и связанное с ним метаболическое воспаление влияют на многие органы, включая печень, поджелудочную железу, сердце и кровеносные сосуды. Поскольку фиброз является следствием воспалительного процесса, ключевой стратегией лечения НАСГ является воздействие на воспаление.

Актуальной проблемой остаются вирусные заболевания печени. В Европейском Союзе принята программа борьбы с контагиозными заболеваниями, на осуществление которой до 2020 г. будет выделено около 450 млн евро. За последние годы неоднократно пересматривались рекомендации EASL по лечению больных вирусными гепатитами В и С. На данном конгрессе были проанализированы рекомендации EASL (2015) по лечению гепатита С. В 2014 г. в Европейском Союзе были одобрены три противовирусных препарата прямого действия (DDAs), которые могут использоваться в качестве компонента комбинированных схем лечения вирусного гепатита С: софосбувир (пангенотипический нуклеотидный аналог ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы); симепревид (ингибитор протеазы NS3/4A, активный в отношении генотипов 1, 4); даклатавир (пангенотипический ингибитор NS5A). Каждый из этих препаратов может использоваться в тройной комбинированной схеме с пегилированным интерфероном α (пегИФН α) и рибавирином, что обеспечивает достижение устойчивого вирусного ответа в 60–100% в зависимости от используемого DDA, генотипа HCV и тяжести заболевания. Были представлены подробные рекомендации относительно дозировки и комбинации перечисленных препаратов в различных схемах лечения с/без пегИФН α и рибавирина, рассмотрены побочные эффекты и проанализирована возможность использования таких препаратов, как ледипасвир, паритапревир, омбитасвир и дасабувир. Отмечено, что ингибиторы протеазы первого поколения теллапревир и боцепревир не следует включать в схемы лечения HCV-инфекции в связи с появлением новых более современных препаратов.

Алкогольные и лекарственно-индуцированные поражения печени

В докладе **S. Sharma, J. Singh и соавт. (Индия)** «Стероидная терапия дифференцированно изменяет состав кишечной микрофлоры при тяжелом алкогольном гепатите» было показано, что хроническое употребление алкоголя приводит к развитию тяжелого алкогольного гепатита. При этом состав кишечной микрофлоры значительно изменяется, что влияет на результативность стероидной терапии. Изучив образцы кала у больных с тяжелым алкогольным гепатитом на фоне



28-дневного приема преднизолона, авторы выявили следующее: до лечения доминирующими видами в микробиоме пациентов, не ответивших на кортикостероидную терапию, были *Klebsiella* (32%) и *Enterococcus* (24%); у больных, у которых терапия обеспечила положительный результат, преобладали *Bacteroides* (26%) и *Lactobacillus* (21%). После лечения отмечалось значительное повышение содержания протеобактерий у пациентов, положительно реагирующих на кортикостероидную терапию, и их критическое снижение у больных, которые на лечение не отвечали.

O. Krenkel, J.C. Mossanen и соавт. (США, Германия) в докладе «CCR2⁺-инфильтрирующие моноциты способствуют развитию парацетамол-индуцированного острого повреждения печени: терапевтическое значение ингибирования CCR2 и CCL2» показали, что ведущей причиной острой печеночной недостаточности является парацетамол (APAP), который вызывает некроз гепатоцитов с последующей активацией иммунокомпетентных клеток Купфера, высвобождением различных хемокинов (например, CCL2) и инфильтрацией печени моноцитами. Так как CCR2⁺-моноциты могут провоцировать развитие APAP-индуцированного повреждения печени, перспективным является изучение терапевтического потенциала фармакологического блокирования рецепторов CCR2 или CCL2. Эксперименты на мышах показали существенное снижение накопления моноцитов в APAP-пораженных тканях печени при использовании препаратов — ингибиторов CCL2 (mNOX-E36) и антагонистов CCR2/CCR5, обладающие гепатопротекторными свойствами. Таргетная терапия, направленная на ингибирование рецепторов хемокина CCR2 и его лиганда CCL2, является перспективным методом лечения поражений печени, обусловленных передозировкой парацетамола.

A. Riva, J.M. Ryan и соавт. (Великобритания) в докладе «Количество и функция антибактериальных MAIT-лимфоцитов существенно снижены при алкогольной жировой болезни печени» были проанализированы количественные и функциональные характеристики инвариантных Т-лимфоцитов, связанных со слизистыми оболочками (MAIT-лимфоцитов), которые поддерживают гомеостаз кишечной микрофлоры. У пациентов с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) выявляются значительное снижение этих клеток и их функциональная несостоятельность. Авторы предполагают, что MAIT-лимфоциты могут стать новой иммунотерапевтической мишенью в лечении АЖБП.

R. Parker, C. Weston и соавт. (Великобритания) оценили роль CCR9 и CCL25 как ранних

провоспалительных медиаторов при остром поражении печени. Авторы исследовали роль CCR9 и CCL25 при остром поражении печени парацетамолом в экспериментах на мышах. Была выявлена ранняя активация вышеуказанных медиаторов при развитии острой печеночной недостаточности. Инфильтрация тканей печени CCR9⁺-макрофагами сочеталась с цитолизом (его оценивали по уровню аланинаминотрансферазы в сыворотке крови). Эти данные указывают на провоспалительную роль CCR9⁺-макрофагов при острой печеночной недостаточности.

Y.A. Nevzorova, W. Hu и соавт. (Германия) был сделан вывод, что избыточная экспрессия с-Мус провоцирует развитие и прогрессирование АЖБП. Употребление алкоголя может привести к избыточной экспрессии определенных онкогенов на поверхности клеток, тем самым увеличивая внутриклеточную концентрацию свободных радикалов, что приводит к развитию АЖБП. Результаты исследований показали, что протоонкоген с-Мус ускоряет прогрессирование АЖБП, повышая накопление коллагена и активируя процессы перекисного окисления липидов через р53-зависимый путь, что позволяет рассматривать с-Мус как возможный диагностический и прогностический инструмент для раннего выявления АЖБП.

В докладе **T. Denaes, J. Lobber и соавт. (Франция)** «Активация аутофагии макрофагов через каннабиноидные рецепторы — позитивный эффект при АЖБП» изложены результаты исследования, которые показали благоприятное влияние активации макрофагальных каннабиноидных рецепторов (CB2) на течение АЖБП. Доказано гепатопротекторное влияние ингибирования воспаления в тканях печени в отношении стеатоза, индуцированного алкоголем.

Результаты исследования токсичности парацетамола на HepaRG-модели печени с использованием неинвазивной когерентной фазовой микроскопии были изложены в докладе **L.J. Nelson, P. Treskes и соавт. (Великобритания)**. Использование 3D-когерентной фазовой микроскопии — новый подход к оценке на микроскопическом уровне жизнеспособности клеток печени на фоне приема парацетамола.

A. Eguchi, R.G. Lazaro и соавт. (США) показали, что циркулирующие внеклеточные везикулы — перспективные неинвазивные информативные маркеры тяжести поражения печени при АЖБП и терапевтические мишени при АЖБП. Результаты исследования продемонстрировали существенные различия в уровнях циркулирующих внеклеточных везикул при умеренном стеатогепатите и тяжелом алкогольном гепатите у мышей.

Нарушения микробиоценоза кишечника: поиск оптимального пробиотика

По материалам XVII Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины (16-17 апреля, г. Киев)



Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор **Наталья Вячеславовна Харченко** в лекции мастер-класса осветила современные подходы к коррекции нарушений работы кишечника. В обзоре с комментариями профессора представлены принципы выбора оптимального пробиотика для пациентов с нарушениями микробиоценоза.

Микрофлора человека

Микрофлора человека — это полноценный орган, который принимает участие в процессах пищеварения, иммунной защиты, поддержании барьерной функции слизистых оболочек; продуцирует массу биологически активных веществ. Прием ряда лекарственных средств, перенесенные токсикоинфекции, некачественное питание, с одной стороны, могут привести к нарушению состава собственной микрофлоры, а с другой — к избыточному росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Локальные изменения при длительно существующем дисбиозе проявляются повреждением кишечного эпителиального барьера, повышением проницаемости слизистой кишечника и субклиническим воспалительным процессом. Нарушение состава кишечного микробиоценоза может стать причиной развития широкого спектра патологических состояний и клинических синдромов, а также влиять на функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и организма в целом. Так, при антибиотик-ассоциированной диарее, синдроме избыточного бактериального роста, инфекции *Clostridium difficile* дисбиоз является важным патогенетическим фактором; также существуют данные о роли дисбиоза при функциональных расстройствах, например при синдроме раздраженного кишечника (СРК).

Особенности лечения пациентов с дисбиозом

В лечении больных с дисбиозом важно помнить, что микрофлора кишечника у каждого человека уникальна, а варианты изменений могут отличаться даже в рамках одного диагноза. Так, при постановке диагноза СРК существуют отличия микробного состава микрофлоры, в зависимости от клинического варианта: в случаях преобладания запора наблюдается увеличение количества *Ruminococcus*, а при диарейном варианте — значительное уменьшение количества бифидобактерий (A. Kassinin et al., 2007). Эти нюансы нужно учитывать для индивидуального подхода к каждой клинической ситуации.

Классический алгоритм лечения пациентов с дисбиозом включает 5 шагов.

1. Лечение основного заболевания, в том числе устранение кишечных клинических проявлений, таких как вздутие, чувство тяжести, нарушение стула.
2. Коррекция процессов пищеварения.
3. Коррекция пищевого рациона.
4. Устранение проявлений воспаления.
5. Коррекция нарушений биоценоза.

Среди различных методов восстановления микрофлоры кишечника особое место занимают пробиотики, эффективность которых подтверждена многочисленными исследованиями. Так, в метаанализ 74 исследований (M.L. Ritchie et al., 2012) были включены следующие гастроэнтерологические заболевания:

- антибиотик-ассоциированная диарея (27 исследований);
- *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (6 исследований);
- инфекция *Helicobacter pylori* (13 исследований);
- СРК (16 исследований);
- инфекционная диарея (3 исследования);
- некротизирующий энтероколит (9 исследований);
- паучит (4 исследования);
- диарея путешественников (6 исследований).

Для коррекции дисбиоза пробиотики используются очень широко, так как обладают важными полезными свойствами, которые присущи только этой группе препаратов.

В 2011 г. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (WGO) описала механизмы взаимодействия пробиотиков с организмом человека.

К иммунологическим полезным свойствам относятся:

- активация местных макрофагов, которые повышают уровень антигенов В-лимфоцитов, а также местная и системная секреция иммуноглобулина А;

- модуляция цитокинового профиля;

- снижение чувствительности к антигенам продуктов питания.

Также выделены неиммунологические механизмы действия пробиотиков, которые:

- способствуют усвоению пищи и конкурируют с патогенной микрофлорой за питательные вещества;
- изменяют местный уровень pH, что создает неблагоприятную среду для патогенных микроорганизмов;
- продуцируют бактериоцины для ингибирования патогенной микрофлоры;
- нейтрализуют супероксидные радикалы;
- стимулируют секрецию муцина эпителиальными клетками;
- усиливают барьерные функции кишечника;
- конкурируют с патогенной микрофлорой за адгезию к кишечному эпителию;
- модифицируют производимые патогенами токсины.

По составу микроорганизмов пробиотики можно классифицировать на содержащие лактобациллы, бифидобактерии, грамположительные кокки, грамотрицательные бациллы, которые являются компонентами нормальной микрофлоры кишечника, а также спорообразующие грамположительные бациллы и дрожжи (сахаромикеты) (A. Guarino, E. Bruzzese, 2001).

Практического врача часто волнует проблема выбора эффективного пробиотика для получения прогнозируемого эффекта. Понимание процессов, лежащих в основе нарушений микробиоценоза кишечника; знание особенностей действия, доказательств эффективности пробиотиков; использование различных методов восстановления работы кишечника позволят повысить возможность эффективной терапии при различных заболеваниях и подобрать оптимальный пробиотик в зависимости от конкретной клинической ситуации. Например, пробиотики на основе бифидо- и лактобактерий можно использовать при установленном дефиците бифидобактерий, лактобактерий, однако всегда следует помнить о возможной агрессивности вводимых штаммов. Даже если это полезные бифидо- и лактобактерии, все равно они являются чужеродными для пациента микроорганизмами. К пробиотикам, зарегистрированным как диетические добавки, нужно относиться очень осторожно, так как часто не проводится контроль качества тех веществ, которые заявлены на этикетке. Только некоторые из диетических добавок имеют независимые исследования качества действующих веществ, что нужно учитывать при выборе пробиотика.

Энтерол® — широкий спектр доказанных возможностей

***S. boulardii* (Энтерол®) на 53% снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых: по данным метаанализа 10 РКИ (1869 пациентов)**

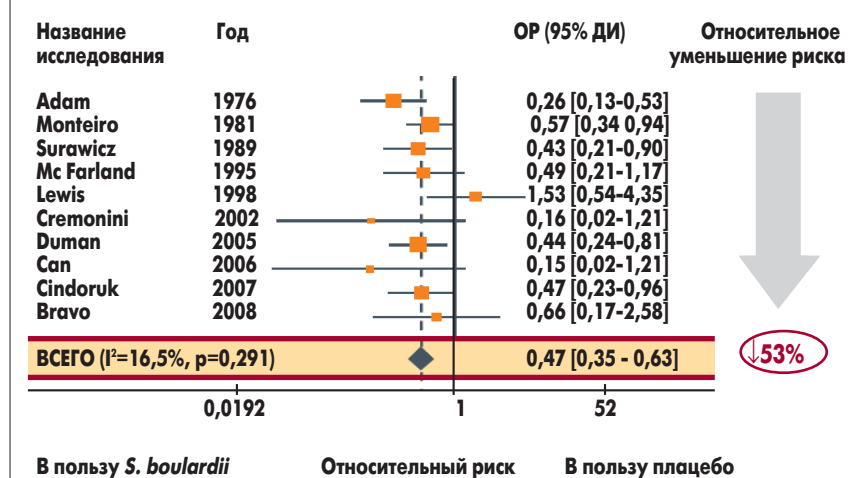


Рис. 1

Особое место среди пробиотиков занимает *Saccharomyces boulardii* (Sb), который на украинском рынке представлен оригинальным французским препаратом Энтерол®. Данный пробиотик относится к роду сахаромикет (рис. 2), что обуславливает дополнительные механизмы восстановления функций кишечника, которые важны при ряде клинических ситуаций:

- трофическое действие — стимулирует синтез полиаминов (спермина и спермидина), которые являются трофическим субстратом для энтероцитов; повышает уровень дисахаридов (лактазы, сахаразы, мальтазы), что способствует утилизации углеводов;
- метаболическое действие — Энтерол® стимулирует выработку короткоцепочечных жирных кислот — источник энергии для энтероцитов, которым принадлежит основная роль в репарации слизистой оболочки кишечника;
- противомикробное действие в отношении патогенной микрофлоры — благодаря участкам маннозы на наружной мембране Sb связывает патогенные бактерии, препятствует их адгезии к слизистой кишечника и выводит из ЖКТ;
- уменьшение проницаемости слизистой оболочки кишечника.

Интерес ученых и практиков к *Saccharomyces boulardii* растет с каждым годом, авторитетные европейские организации WGO, ESPGHAN (Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация, Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии) рассматривают *Saccharomyces boulardii* как пробиотик с высоким уровнем доказательств эффективности для профилактики и лечения нарушений работы кишечника. Это

признание обусловлено широким спектром возможностей Sb – Энтерол. Важными особенностями, которые импонируют гастроэнтерологам, является эффективность Энтерол в отношении широко распространенных патогенных и условно патогенных микроорганизмов:

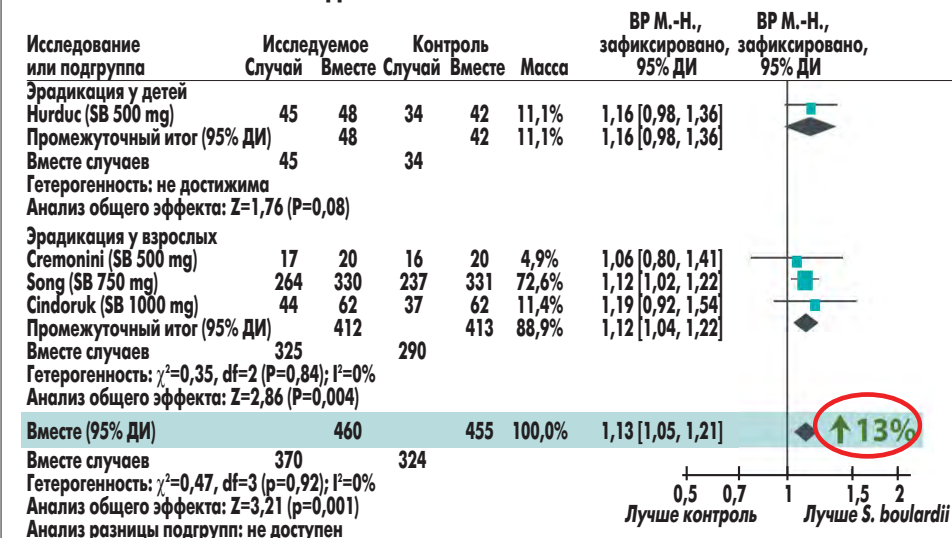
- Sb ограничивает рост *C. albicans*, что очень важно в лечении пациентов с дисбиозом кишечника и кандидозом;
- Sb ограничивает рост *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*;
- подавляет инвазию *S. typhimurium* и *Yersinia enterocolitica*;
- связывает *S. typhimurium* и *E. coli* серогруппы O157 (M.C. Rigother et al., 1990; D. Czerucka et al., 2002).

Весомые доказательства эффективности Sb, по данным хорошо спланированных зарубежных рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализов, международных рекомендаций, дают основания рассматривать Энтерол® как высокоэффективный пробиотик в коррекции дисбиотических нарушений при СРК, синдроме избыточного бактериального роста, профилактике и лечении колитов и диареи, связанных с приемом антибиотиков, а также при других нарушениях работы кишечника. Так, по данным метаанализа 10 РКИ с участием 1869 пациентов (рис. 1), Sb – Энтерол® – снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых на 53% по сравнению с плацебо (L. McFarland, 2010).



Рис. 2. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745
T Meylheuc – MIMA2, INRA Micalis, France

S. boulardii увеличивает частоту эрадикации *H. pylori*: по данным метаанализа 5 РКИ



Выводы: получены доказательства для рекомендаций *S. boulardii* пациентам с инфекцией *H. pylori* с целью повышения уровня эрадикации и уменьшения количества побочных эффектов, связанных с антихеликобактерной терапией.

Рис. 3

Кроме того, адъювантная терапия пробиотиками применяется при лечении инфекции *H. pylori* с целью уменьшения побочных эффектов антихеликобактерной терапии. Именно Sb – Энтерол® – рекомендуется с целью уменьшения количества общих побочных эффектов и диареи, связанных с антихеликобактерной терапией, что способствует более эффективной эрадикации, по данным рекомендаций Европейской группы изучения *H. pylori* (EHSG). Метаанализ 5 РКИ с участием в общей сложности 1307 пациентов, в том числе 90 детей (рис. 3), продемонстрировал впечатляющие результаты влияния Sb – Энтерол. На фоне дополнительного приема Sb частота побочных эффектов во время лечения уменьшается на 53-54%, а частота эрадикации *H. pylori* повышается на 13% (P. Malfertheiner et al., 2012).

В IV Маастрихтском консенсусе положительная рекомендация дана именно в отношении использования *S. boulardii*.

Таким образом, Энтерол® показал убедительные результаты в клинических исследованиях больных с патологией кишечника, доказана его высокая эффективность в профилактике дисбиотических нарушений. Поэтому в гастроэнтерологической практике Энтерол® – важное звено в алгоритме лечения и предупреждения патологии ЖКТ.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Энтерол® - пробиотик, що лікує*



Информация про лікарський засіб для професійної діяльності медичників і фармацевтичних працівників.*

ЕНТЕРОЛ® 250 капсули/порошок, МНН/УДН України №429/6295/01 від 08.06.2012 №429. ЕНТЕРОЛ® 250 порошок для орального застосування. РЛ, МОЗ України №4/6295/01/01 від 08.06.2012 №429. Діюча речовина: 1 капсула/1 пакетик містить Сахароміцети буларді (ліофізовані клітини) 250 мг; Лікарська форма: Капсули/Порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група: Антидіарейні мікробні препарати. Код АТС A07F A02B-БІОКОДЕКС. Юридична адреса: 7 авеню Галлені, 94250, Жантілі - Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly - France. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаль, 60000 Бове, Франція/1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; діарея мандрівника; профілактика та лікування колітів та діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; синдром подразненого кишечника; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені Clostridium difficile; діарея, пов'язана з довготривалим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні ефекти. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, метеоризм, дискомфорт в епігастрії. Спосіб застосування і дози: Ентерол 250 капсули: дорослим та дітям старше 6 років - по 1-2 капсули 1-2 рази на день. Максимальна добова доза - 4 капсули. Гостра діарея: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі на день, протягом усієї подорожі. Препарат слід застосовувати кожний ранок натще. Максимальний термін застосування - 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Спосіб застосування і дози: Ентерол 250 пакетик: новонароджені - не більше 1 пакетика на день під наглядом лікаря; діти до 6 років - 1 пакетик 1-2 рази на день; дорослі та діти старше 6 років - по 1-2 пакетика 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 діб; лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб; профілактика та лікування антибіотик-асоційованої діареї та псевдомембранозного коліту - Ентерол 250 по 2 пакетика 2 рази на добу з першого дня застосування антибіотиків; діарея мандрівника: - за 5 днів до прибуття по 1 пакетик на день протягом усієї подорожі. Препарат слід застосовувати кожний ранок натще. Максимальний термін застосування - 30 днів. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія випуску. Без рецепта.

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

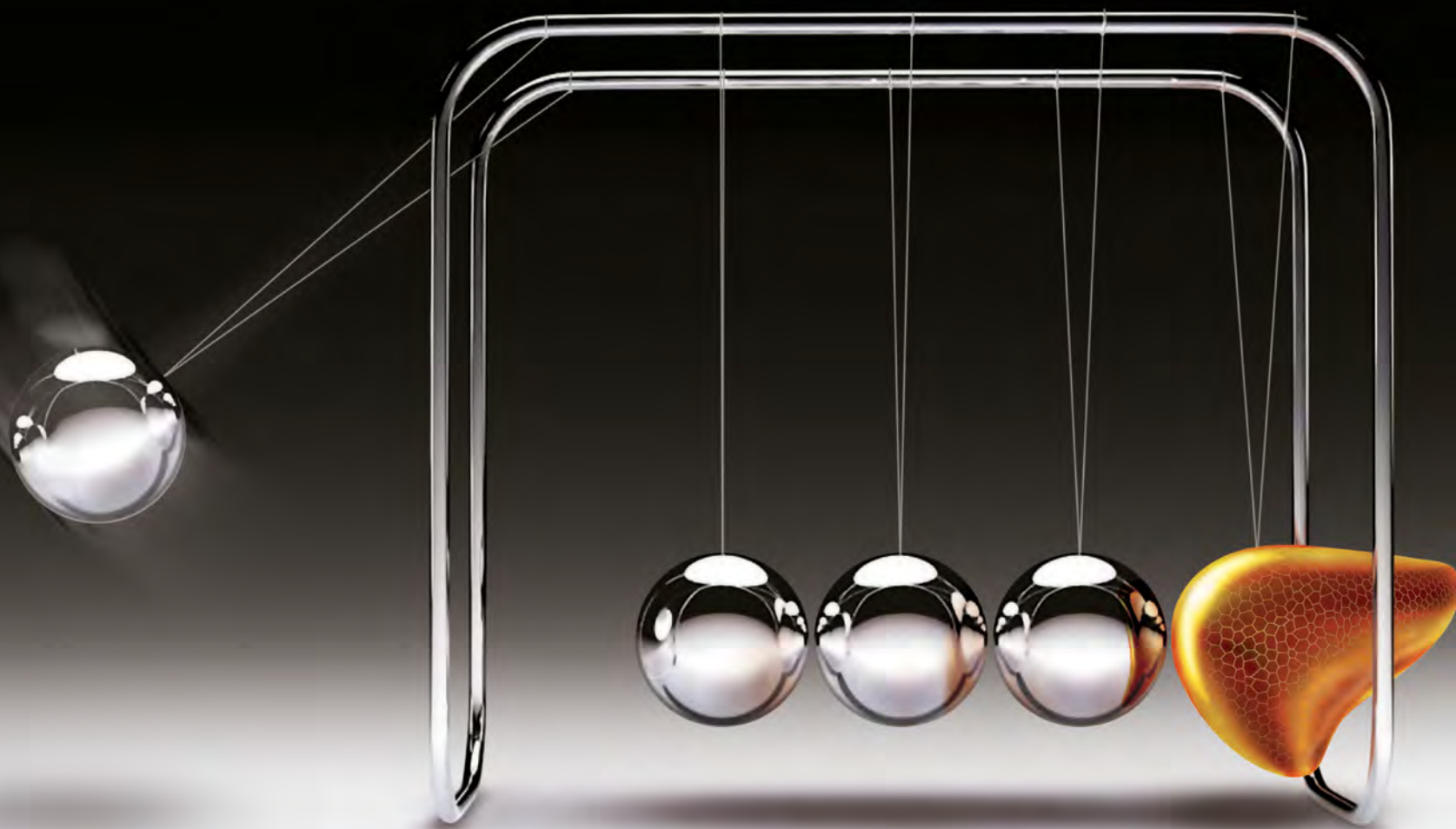
* Інструкція до медичного застосування препарату Ентерол®

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

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

BIOCODEX
переконайся, що щира турбота про здоров'я

ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ*



Ессенціалє® форте Н

по **2** капсули **3** рази **3** місяці¹
під час їжі** на добу



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

* В більшості випадків деякі захворювання печінки протікають безсимптомно.³

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

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

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

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

www.essentiale.ua

SANOFI 

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Проблема гастроінтестинальної безпеки при використанні низьких доз аспірину у пацієнтів із захворюваннями серця і судин М.Ю. Зак, М.Ю. Книш, Г.Е. Кузнецов	19-20
Мікробіота, метаболізм та неалкогольна жирова хвороба печінки Е.Г. Манжалій, О.М. Бака	36-37
Пациент с туберкулезом кишечника. Диагноз, о котором нельзя забывать М.Б. Щербинина	44-45
Пробиотики и антибиотик-ассоциированная диарея: вместе навсегда?	51-53

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

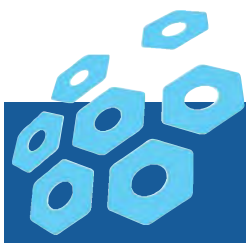
Международный день здорового пищеварения-2015 Н.В. Харченко, А.Э. Дорофеев, И.Н. Скрыпник и др.	3
Нарушения микробиоценоза кишечника: поиск оптимального пробиотика Н.В. Харченко	6-7
Современные представления о гастропротекции: роль и место антацидных препаратов Г.Д. Фадеенко	10-11
Образовательный курс EAGEN «Новые задачи – новые решения проблем при заболеваниях желудочно-кишечного тракта» Т. Milosavljevic, L. Lundel, D. Stimac и др.	13-15
Роль нарушений кишечного микробиоценоза в патогенезе заболеваний внутренних органов И.Н. Скрыпник	17
Потребление кофе и риск желчнокаменной болезни: критический обзор В.Г. Передерий, С.М. Ткач	22-23
Особенности течения и терапии кислотозависимых заболеваний в возрастном аспекте И.Н. Скрыпник	24
Эволюция кислотоснижающей терапии: от антацидов до стереоизомеров ингибиторов протонной помпы с модифицированным высвобождением С.М. Ткач	25-27
Гастроантеропротекция у больных на рефлюкс-гастрит: роль та місце урсодезоксихолевой кислоты М.Ю. Зак	28-29
Антихеликобактерная терапия: как сегодня повысить ее эффективность? Г.Д. Фадеенко, И.Н. Скрыпник	35
Систематический обзор: сообщения о побочных эффектах при пероральном применении фосфата натрия и полиэтиленгликоля J. Belsey, O. Epstein, D. Heresbach	38-39
Абдоминальная боль и спазмолитики: не только симптоматическая терапия	41
Роль рабепразола в успешной антихеликобактерной та кислотосупрессивній терапії у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями І.Г. Палій, С.В. Заїка	47-50

ГЕПАТОЛОГИЯ

50-й Международный конгресс Европейской ассоциации по изучению печени Н.В. Харченко, И.Н. Скрыпник и др.	4-5
До 50-річчя Європейської асоціації з вивчення печінки М.Б. Щербинина, Е.Г. Манжалій, О.М. Бака	9
В поисках новых возможностей гепатопротекции О.Я. Бабак	21
Вирусный гепатит В: современное состояние проблемы в Украине и ближайшие перспективы О.А. Голубовская	30-31
Вирусный гепатит С: нужен ли нам интерферон? И.А. Зайцев	32-34
Хронические заболевания печени и оксидативный стресс Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай	42-43
Діагностика токсичних уражень печінки О.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло	58

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Исторические аспекты та сучасні підходи до лікувальної тактики острого панкреатиту В.І. Десятерик, В.В. Шаповалюк	54-56
Підшлункова залоза, хронічний панкреатит і трофологічна недостатність: етіологічні, патогенетичні та клінічні аспекти Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук	56-57



М.Б. Щербинина, д.м.н., професор, Медичний центр амбулаторного обслуговування дітей та дорослих, м. Дніпропетровськ;
Е.Г. Манжалій, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; О.М. Бака, Лікарня для вчених НАН України, м. Київ

До 50-річчя Європейської асоціації з вивчення печінки

22-26 квітня 2015 р. у м. Відні (Австрія) відбулася видатна подія – 50-й ювілейний Міжнародний конгрес Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver – EASL). EASL була створена 50 років тому і починала свою роботу як невелика група із 70 гепатологів з 15 європейських країн, основною метою якої було впровадження досягнень в галузі гематології у клінічну практику. Зараз це найбільша медична професійна асоціація в Європі з високим міжнародним авторитетом. Організація ставить собі за мету забезпечити можливість фахівцям різних країн максимально реалізувати свій потенціал для найбільш ефективної профілактики та лікування захворювань печінки. EASL сприяє виконанню досліджень в галузі гепатології, у тому числі шляхом надання грантів та організації багатоцентрових контрольованих досліджень, забезпечує обмін науковою інформацією, а також працює в напрямі розширення знань громадськості про захворювання печінки. Надзвичайно важливою у роботі EASL є підтримка молодих учених.

Сьогодні EASL об'єднує понад 4 тис. учених та лікарів з усього світу. Щороку на Міжнародному печінковому конгресі The International Liver Congress більш як 11 тис. фахівців мають змогу представити свої дослідження, поспілкуватися між собою, обмінятися досвідом, зустрітися з експертами, обговорити новітні досягнення в галузі гепатології тощо.

Програма роботи конгресу передбачала проведення симпозіумів, семінарів, курсу післядипломної освіти, сесій для молодих учених. Тут широко використовуються інтернет-трансляції з демонстрацією поточних презентацій для інтерактивного зв'язку з учасниками та створення форумів зацікавлених груп. Інноваційним цього року було подання електронних постерів (Е-постерів) оригінальних досліджень, що сприяло обміну думками учасників під час обговорення результатів досліджень з авторами робіт. Під час конгресу у виставковому павільйоні традиційно було представлено медичну продукцію фармацевтичних компаній і компаній – виробників сучасної медичної апаратури.

Крім того, 2015 р. став особливим для гепатологічного співтовариства у зв'язку із святкуванням 30-річчя журналу «Гепатологія» (Journal of Hepatology), який є офіційним виданням EASL. На засіданні, присвяченому цій події, головний редактор журналу професор R. Jalan зазначив, що з часу заснування професором S. Sherlock у 1985 р. скромний журнал перетворився на одне із найвпливовіших видань у медичному світі. Величезний крок уперед журнал зробив за останні 8 років. За цей час розширилося коло його читачів, кількість представлених статей зросла з 1,6 до 2,1 тис. на рік, кількість публікацій – із 600К до 1,1М. Імпакт-фактор журналу сягнув позначки 10,401. Сьогодні 36% статей надходить з Європи, 40% – з Азії, 18% – із США, що свідчить про міжнародний характер журналу.

У Journal of Hepatology розглядаються глобальні проблеми у галузі гепатології. Невдовзі планується започаткувати новий відповідний розділ. Розуміння відмінностей у характеристиках захворювань, впливу генетичних, дієтичних, екологічних і соціально-політичних чинників на прояви захворювань печінки та їх лікування забезпечить розробку та формування нових підходів для вирішення низки проблем у цій галузі. Для розширення читачської аудиторії журналу у 2015 р. видання виходитиме російською та китайською мовами.

Програма конгресу була дуже насиченою. Серед основних тем обговорення були такі:

неалкогольна жирова хвороба печінки, алкогольна хвороба печінки, генетичні, імунологічні та метаболічні порушення, ускладнення цирозу печінки, гепатоцелюлярна карцинома, вірусні гепатити, неінвазивні методи діагностики. У 2015 р. курс післядипломної освіти присвячено метаболічним захворюванням печінки, які останнім часом вважаються найбільш актуальними. Доведено, що цей стан пов'язаний зі зміною способу життя. Але ця проблема ще не вирішена у розумінні патогенетичних шляхів, оптимізації неінвазивних методів діагностики, виявленні пацієнтів з підвищеним ризиком прогресування захворювання та тих, які вимагають специфічної терапії.

На конгресі було презентовано нові клінічні рекомендації EASL для лікування гепатиту С (2015 р.) та EASL-ALEN-керівництво з клінічної практики: неінвазивні тести для оцінки тяжкості захворювання печінки та прогнозу (2015 р.).



На фото зліва направо: О.Б. Динник, О.М. Бака, Е.Г. Манжалій, М. Peck-Radosavljevic, О.Б. Борисова, М.Б. Щербинина

У роботі конгресу взяла участь українська делегація, до складу якої входило 76 провідних учених країни та лікарів-практиків. Українська асоціація з вивчення захворювань печінки була представлена відповідним банером, який розмістили на стенді Національних асоціацій. У рамках роботи конгресу представники нашої асоціації зустрілися з генеральним секретарем EASL професором М. Peck-Radosavljevic. Під час розмови, яка пройшла в теплій атмосфері, обговорювалися перспективи та напрями подальшої співпраці EASL з українською стороною. На дружній вечері Національних асоціацій присутні мали змогу в невимусненій обстановці обмінятися думками та обговорити низку актуальних питань з провідними фахівцями з різних країн.

Новітня доказова інформація, представлена на конгресі, допоможе українським фахівцям бути передовими в діагностиці, прогнозі та ефективно лікувати захворювання печінки, що сприятиме зміцненню здоров'я української нації.

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

Современные представления о гастропротекции: роль и место антацидных препаратов

Под гастропротекцией следует понимать защиту слизистой оболочки желудка от повреждающего действия факторов агрессии – экзогенных, эндогенных, а также связанных с заболеваниями других органов и систем. Создание условий для заживления поврежденной слизистой оболочки лежит в основе концепции лечения всех кислотозависимых заболеваний, а основные средства, которые сегодня применяются для контроля кислотно-пептического фактора, – это ингибиторы протонной помпы и антациды.



Г.Д. Фадеенко

Факторы агрессии и защиты

К экзогенным факторам агрессии относятся пища, алкоголь, компоненты табачного дыма, многие лекарственные средства с токсичным влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эндогенные факторы синтезируются самим желудком и другими органами пищеварения, становятся повреждающими только в определенных условиях, поэтому считаются условно агрессивными: хлористоводородная (соляная) кислота, пепсин, липаза, желчные кислоты. Реже вызывают поражения слизистой оболочки желудка инфекционные агенты – бактерии и вирусы, однако *Helicobacter pylori* является повсеместно распространенным патогеном и доказанным причинным фактором многих заболеваний ЖКТ. Серьезные сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, такие как хроническое obstructивное заболевание легких, цирроз печени, почечная недостаточность, сопровождаются метаболическими и гемодинамическими нарушениями (системным ацидозом, ишемией), которые могут становиться причиной вторичных гастропатий. Существует понятие «стрессовые язвы» – острые эрозивно-язвенные поражения, которые возникают у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на фоне критического состояния.

Для противодействия всем перечисленным повреждающим факторам существует три линии защиты слизистой оболочки желудка:

- 1) слизисто-бикарбонатный барьер;
- 2) барьерная функция апикальной плазматической мембраны эпителиоцитов, продукция хлористоводородной кислоты;
- 3) сосудистое русло подслизистого слоя стенки желудка.

Механизмы физиологической гастропротекции регулируются рядом медиаторов, которые секретируются слизистой оболочкой желудка. Наиболее активными из них являются простагландины – производные полиненасыщенных жирных кислот. Такие простагландины, как E1 и E2, стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов, подавляют секрецию хлористоводородной кислоты за счет угнетения гистамина и гастрилина, препятствуют обратной диффузии ионов H^+ , улучшают кровоснабжение и микроциркуляцию слизистой оболочки, угнетают фактор активации тромбоцитов и фактор некроза опухоли α .

В норме факторы защиты компенсируют влияние факторов агрессии, но при истощении резервов физиологической гастропротекции нарушается слизисто-бикарбонатный барьер, создаются условия для разрушения эпителиального слоя, воспаления, развития эрозивно-язвенных повреждений, атрофии желез.

НПВП-гастропатии

Типичным примером нарушения баланса между факторами защиты и повреждающим воздействием являются НПВП-гастропатии. Под этим термином объединяются эрозивно-язвенные поражения, а также их опасные осложнения, такие как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Известно, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП обусловлены ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует синтез медиаторов воспаления – простагландинов – из арахидоновой кислоты. Таким образом, подавление ЦОГ облегчает симптомы воспаления и боль. Однако физиологические эффекты простагландинов этим не исчерпываются, они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, костной ткани, ЖКТ и других органов и тканей. Повреждение слизистой оболочки желудка при приеме НПВП вызвано ингибированием изофермента ЦОГ-1 и снижением синтеза простагландинов, имеющих цитопротекторное значение. Угнетение синтеза защитных простагландинов E1 и E2 наиболее выражено в антральном отделе желудка, чем и объясняется преимущественная локализация повреждений слизистой оболочки в данном отделе при НПВП-гастропатиях.

Еще один механизм повреждения связан с тем, что большинство НПВП по химической структуре являются кислотами. В кислой среде желудка они легко ионизируются и проникают внутрь эпителиоцитов, оказывая прямой токсический эффект. Доказано, что некоторые НПВП напрямую могут ингибировать синтез муцина и секрецию бикарбонатов, а также влияют на пролиферацию эпителиоцитов, нарушая процессы репарации желудочного эпителия (L.M. Lichtenberger et al., 2006).

Гастропротекция как подход к лечению

Когда физиологических механизмов защиты недостаточно, применяется лечебная гастропротекция. Это комплекс мероприятий, направленный на устранение или ослабление внешних и внутренних факторов агрессии, а также стимулирование эндогенных факторов защиты слизистой желудка:

- щадящая диета;
- отказ от курения и употребления алкоголя;
- эрадикация *H. pylori*;
- подавление секреции хлористоводородной кислоты или ее нейтрализация;
- устранение желчного дуоденогастрального рефлюкса;

- восстановление слизисто-бикарбонатного барьера;
- регенерация желудочного эпителия;
- восстановление микроциркуляции.

В соответствии с задачами и мишенями гастропротекции можно выделить следующие направления терапии:

- оценка алиментарных факторов и назначение диетотерапии;
- оценка риска возникновения лекарственных гастропатий, при необходимости – индивидуальный подбор хорошо переносимого НПВП;
- диагностика инфекции *H. pylori* и эрадикация при ее обнаружении;
- применение антацидов и антисекреторных препаратов – H_2 -блокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- использование цитопротекторов.

Каждое из направлений является отдельной темой для обсуждения и анализа доказательной базы. Для некоторых подходов к гастропротекции существуют убедительные доказательства, в то время как целесообразность других не подтверждена.

Что касается НПВП-гастропатий, следует понимать, что не существует абсолютно безопасных для желудка препаратов данного класса. Выбор НПВП в каждом конкретном случае необходимо делать на основании анализа индивидуальных факторов риска, с учетом сопутствующих заболеваний и назначений. Закономерно, что самый высокий риск развития гастропатий отмечается при приеме неселективных ингибиторов ЦОГ. По данным многочисленных метаанализов, гастроинтестинальная безопасность высокоселективных ингибиторов изофермента ЦОГ-2 (коксибов) достоверно выше, однако в некоторых исследованиях показано их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Среди ИПП лидером по длительности антисекреторного эффекта является S-изомер омепразола – эзомепразол (Эзомеалокс), что обусловлено его более высокой биодоступностью. В сравнительном перекрестном исследовании P. Minei и соавт. из пяти ИПП эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки показал самое длительное время удержания внутрижелудочного pH >4 на 5-й день терапии у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Доказано, что pH >4 – это оптимальный уровень кислотности, который создает благоприятные условия для заживления эрозий при ГЭРБ, а также НПВП-индуцированных поражений слизистой. Кроме того, мощный и длительный кислотосупрессивный эффект Эзомеалокса в сочетании с удобным приемом находит применение в схемах эрадикации *H. pylori* при пептических язвах желудка и язвах двенадцатиперстной кишки, в профилактике рецидивов ГЭРБ, НПВП-гастропатий, лечении синдрома Золлингера-Эллисона. Кроме того, практически каждый пациент кардиолога принимает ацетилсалициловую кислоту (АСК), которая даже в низких дозах оказывает ulcerогенное действие. А назначение

еще одного НПВП, в том числе из группы коксибов, в дополнение к АСК существенно повышает риск возникновения гастропатии и кровотечения (A. Rostom, 2007).

Согласно IV Маастрихтскому консенсусу (2010) у всех больных, у которых планируется длительный прием неселективных НПВП, коксибов или АСК, рекомендуется применять стратегию Test & treat: диагностировать инфекцию *H. pylori* и проводить эрадикацию при ее выявлении (класс рекомендаций 1b, уровень доказательств A).

В качестве специфических гастропротекторов разрабатывались синтетические аналоги простагландина E1. В некоторых странах применяется один препарат данной группы – мизопростол. Этот препарат компенсирует уже развившийся дефицит эндогенных простагландинов, однако вызывает плохо переносимые побочные эффекты, которые ограничивают его применение. Ребамипид – препарат, повышающий уровни простагландинов E1 и E2 в слизистой оболочке желудка, в исследовании FORCE с эндоскопическим контролем заживления НПВП-индуцированных эрозий не превосходил по эффективности H_2 -блокатор фамотидин. В Украине аналоги простагландина не зарегистрированы.

Контроль кислотности: роль ИПП и антацидов

Наиболее оправданной и распространенной стратегией гастропротекции является назначение антисекреторных препаратов и антацидов с целью контроля секреции соляной кислоты или ее нейтрализации. Повышенная кислотность является эндогенным фактором агрессии по отношению к собственной слизистой оболочке, а также создает условия для роста *H. pylori*. На принципе уменьшения агрессивных свойств соляной кислоты желудочного сока и пепсина построены все стратегии лечения кислотозависимых заболеваний – пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ГЭРБ, НПВП-гастропатий, симптоматической изжоги. Ингибиторы протонной помпы являются обязательным компонентом в схемах эрадикационной терапии. Эффективность, безопасность и экономическая целесообразность применения ИПП для профилактики и лечения НПВП-гастропатий обоснованы результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. В некоторых европейских странах пациенты, у которых планируется длительный прием НПВП, автоматически получают рецепты на ИПП, и расходы, связанные с этими назначениями, покрываются страховыми компаниями.

Антациды являются первыми фармакологическими средствами, которые начали использовать для лечения кислотозависимых заболеваний. Все антациды действуют в просвете желудка и/или

непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Последний заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. Повышение уровня pH в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов. С появлением блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, а затем ИПП антациды не утратили своего значения. Благодаря современным технологиям производства и лекарственным формам они являются ценным дополнением к антисекреторной терапии.

Классификация антацидов базируется на их способности к всасыванию. В соответствии с этим антациды условно разделяют на всасывающиеся (растворимые) и невсасывающиеся. Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся действуют только в ЖКТ. Всасывающиеся антациды из-за большого количества побочных реакций практически утратили свое клиническое значение и применяются населением в основном для самолечения.

Примером современного невсасывающегося антацида с дополнительными гастропротекторными свойствами является комбинация гидроксидов алюминия и магния — препарат Маалокс®. Эффективность препарата Маалокс® при широком спектре кислотозависимых заболеваний обусловлена активной нейтрализацией соляной кислоты и рядом дополнительных защитных эффектов в отношении слизистой оболочки желудка.

Маалокс® обладает способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в зоне язвенного дефекта, стимулируя тем самым локальные репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез.

Быстрый кислотонейтрализующий эффект позволяет назначать Маалокс® для купирования изжоги в период скрининговой фазы, а также в первые сутки приема ИПП (до наступления блокады продукции кислоты проходит 1–3 суток), а также для купирования явления «рикошетной» изжоги в случае применения блокаторов H₂-рецепторов.

При эрозивной форме ГЭРБ прием препарата Маалокс® в дополнение к базисной терапии ИПП обеспечивает цитопротекторное действие и создает благоприятные условия для заживления дефектов слизистой оболочки пищевода.

Маалокс® адсорбирует пепсин, желчные кислоты и лизолецитин, что позволяет снизить агрессивное воздействие желудочного сока и предотвратить пептическое поражение слизистой оболочки желудка и пищевода у больных с дуоденогастральным желчным рефлюксом. После эрадикации H. pylori Маалокс® может быть назначен для купирования возможного эпизодического болевого синдрома и изжоги.

Маалокс® оказывает цитопротекторное действие через стимуляцию синтеза простагландина E₂, стимулирует секрецию

бикарбонатов и защитной мукополисахаридной слизи, улучшает микроциркуляцию, что способствует повышению устойчивости слизистой оболочки желудка к влиянию НПВП.

Преимущества комбинированной гастропротекции: ИПП + антацид

ИПП остаются золотым стандартом терапии кислотозависимых заболеваний. Маалокс® действует синергично с ИПП на одно патогенетическое звено — кислотнo-пептическую агрессию желудочного сока. Поэтому в ряде случаев комбинация с ИПП предпочтительнее, чем монотерапия антисекреторным препаратом. Такое сочетание обеспечивает комплексное решение проблемы терапии кислотозависимых заболеваний. Например, ИПП Эзомеалокс путем длительного контроля желудочной секреции создает условия для заживления дефектов слизистых оболочек и действия других компонентов терапии, а антацид Маалокс® в режиме приема «по требованию» помогает пациенту контролировать эпизодическую изжогу и оказывает прямое гастроцитопротекторное действие.

Дополнительным аргументом в пользу комбинации ИПП и антацида является быстрое купирование изжоги. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Нидерландах (R.A. Faaij et al., 1999), взрослые пациенты с различной патологией ЖКТ в режиме «по требованию» принимали для купирования приступа изжоги Маалокс® или ранитидин. Избавление от изжоги в группе пациентов, принимавших Маалокс® (n=49), наступало в среднем через 19 мин, в то время как в группе ранитидина (n=45) — только через 70 мин (различия в скорости эффекта на 70,4% достоверны, p=0,04). Таким образом, кислотонейтрализующий эффект препарата Маалокс® наступает быстрее, чем H₂-блокаторов. Быстрое избавление от изжоги повышает качество жизни и способствует поддержанию compliance.

Назначая антациды, следует принимать во внимание особенности разных лекарственных форм и взаимодействие с пищей. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект.

Индивидуально подбирая частоту приема и разовую дозу препарата Маалокс®, можно достичь оптимального для конкретного больного кислотонейтрализующего действия и симптоматического эффекта в течение суток. Разнообразие лекарственных форм (суспензия в пакетах, флаконах, жевательные таблетки разной дозировки) позволяет выбрать наиболее удобный для пациента вариант лечения.

Таким образом, в современном понимании гастропротекция — это целый комплекс мер по устранению действия агрессивных факторов и защите слизистой оболочки желудка. Фармакотерапия является одним из направлений этого комплекса. Невсасывающиеся антациды наряду с ИПП остаются важным компонентом терапии большинства заболеваний верхних отделов ЖКТ, в патогенезе которых ключевую роль играет кислотнo-пептическая агрессия желудочного сока. Дополнительные свойства препарата Маалокс® — адсорбция факторов агрессии, стимуляция местных репаративно-регенераторных процессов, клеточной пролиферации и ангиогенеза — могут успешно применяться для гастропротекции во многих клинических ситуациях. Эффективность лечения во многом зависит от умения врача в своей практической деятельности использовать индивидуальный подход с учетом гендерных и возрастных особенностей пациентов.



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

Редакційна колегія

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

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

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»	
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслав Шапошнікова
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул
	Анна Аксьонова
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько
	Олена Дудко
	Максим Маліков
	Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова
	Інна Головка
	Зоя Маймескул
	Мирoslава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івaлін Крайчев
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха
Свідцтво KB №14867-3838P від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37635	
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.	
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.	
Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com	
Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу..... 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28	
Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3. Підписано до друку 08.06.2015 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.	
Юридично підтверджений наклад.	

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левовфлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг



• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»
при емпіричному призначенні
АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013





Образовательный курс EAGEN «Новые задачи — новые решения проблем при заболеваниях желудочно-кишечного тракта»



16-17 апреля в г. Киеве на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика проходила традиционная XVII Национальная Школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины, которую ежегодно организует кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика под руководством члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Наталии Вячеславовны Харченко. Многие из выступлений ведущих отечественных гастроэнтерологов представлены на страницах этого номера газеты.

В рамках Школы состоялся последипломный курс Европейской ассоциации гастроэнтерологии,

эндоскопии и нутрициологии (EAGEN) «Новые задачи — новые решения проблем при заболеваниях желудочно-кишечного тракта». Это третий по счету курс лекций EAGEN в Украине, который на высоком уровне провели лекторы из Австрии, Венгрии, Сербии, Хорватии и Швеции.

Секция «Заболевания пищевода»

Профессор Tomica Milosavljevic (Университет Белграда, Сербия) в своей лекции попытался ответить на вопрос, которым ежедневно задаются многие гастроэнтерологи: как лечить пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протонной помпы (ИПП) и симптомами рефлюкса?



Современное определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), принятое Монреальским консенсусом, — это состояние, которое развивается в случаях, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает неприятные симптомы и/или осложнения. Несмотря на то что снижение кислотности желудочного сока считается основным подходом к лечению ГЭРБ, многие пациенты продолжают испытывать симптомы на фоне антисекреторной терапии.

«Пробел» в лечении составляет 25-30% — это те пациенты, у которых ИПП неэффективны и которым не предложено антирефлюксное хирургическое вмешательство. Термин «рефрактерная ГЭРБ» больше не считается корректным, ему на смену приходит понятие «симптомы рефрактерности», поскольку, как показали многие исследования, симптомы, устойчивые к терапии, на самом деле обусловлены не гастроэзофагеальным рефлюксом, а другими причинами. О рефрактерности следует говорить при сохранении симптомов (изжоги и/или регургитации минимум 3 раза в неделю) на фоне терапии двойной дозой ИПП длительностью минимум 12 недель (D. Sifrim et al., 2012).

Выделены группы симптомов, которые ассоциируются с успехом или неудачей терапии. Так, изжога и регургитация являются позитивными, а эпигастральная боль и тошнота — негативными предикторами (J. Dent et al., 2010; R. Jones et al., 2009). Негативное влияние на лечение проявлений рефлюкса оказывают функциональные гастроинтестинальные симптомы. Наличие функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженной кишки ассоциируется с рефрактерностью к ИПП у больных ГЭРБ (J.C. Wu et al., 2011; F. Zerbib et al., 2012).

Причинами рефрактерности могут быть неадекватная терапия ИПП (недостаточные дозы, нарушения compliance), синдром Золлингера-Эллисона, функциональные расстройства (руминационная аэрофагия, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога, нарушение опорожнения желудка), некий или слабый рефлюкс (желчный).

Для поиска этих причин в качестве первого шага рекомендуются оценка и оптимизация терапии ИПП. На втором шаге у пациентов с рефрактерными типичными симптомами рефлюкса или диспепсии проводится эндоскопия для выявления или исключения других заболеваний пищевода и желудка, а у пациентов с внепищеводными симптомами — консультация аллерголога, пульмонолога и других специалистов для обнаружения и исключения внепищеводных заболеваний. Третьим шагом

у пациентов с рефрактерной ГЭРБ и отрицательными результатами эндоскопии и консультаций является амбулаторный мониторинг рефлюкса вне приема ИПП, который может проводиться с помощью метода pH-метрии или pH- и импедансометрии. Тестирование с импедансометрией на фоне приема ИПП позволяет обнаружить некий рефлюкс. Рефрактерным пациентам с объективными признаками продолжающихся рефлюксов может быть предложено дополнительное антирефлюксное лечение — хирургическое или с применением ингибиторов релаксации нижнего пищевода сфинктера (баклофен, дезипрамин). У пациентов с негативными результатами рефлюкс-мониторинга диагноз ГЭРБ следует исключить, терапию ИПП прекратить и сосредоточиться на поиске и устранении других причин рефрактерных симптомов.

Профессор Lars Lundel (Швеция) посвятил лекцию современным методам лечения пациентов с ахалазией пищевода. Начальным признаком ахалазии является отсутствие рас-



слабления нижнего пищевода сфинктера (НПС) при глотании, что вызывает задержку прохождения пищи и характерные симптомы дисфагии. Основным методом диагностики является пищеводная манометрия высокого разрешения. Предложено множество классификаций ахалазии, для оценки прогноза и выбора метода лечения выделяют три типа (Pandolfini et al., 2008):

- тип 1 (классический) характеризуется гипертонусом нижнего пищевода сфинктера при нормальных характеристиках тела пищевода;
- тип 2 — с компрессией и компартментализацией перистальтики пищевода (асинхронным сокращением разных частей);
- тип 3 — спастическая ахалазия.

Типы 1 и 2 лучше реагируют на традиционное лечение — баллонную дилатацию пищевода, чем тип 3, при котором у 40% пациентов наблюдается рецидив симптомов через 20 мес (Rohof et al., 2013). Время до развития рецидива после пневматической дилатации обратно пропорционально давлению НПС. Самая длительная ремиссия возможна у пациентов с давлением НПС <10 мм рт. ст., а при давлении >20 мм рт. ст. вероятность возникновения рецидива составляет до 70% уже в первые два года (Eckardt et al., 2004). Альтернативой является лапароскопическая миотомия с фундопликацией для профилактики развития желудочно-пищеводного рефлюкса. Вопрос о том, какой метод более предпочтителен, остается предметом дискуссии. В сравнительном исследовании пневматической дилатации и лапароскопической миотомии по Хеллер у пациентов с идиопатической ахалазией различия в отношении длительности ремиссии не достигли статистической достоверности (G.E. Boeckxstaens et al., 2011). Операция является более дорогостоящей, но в послеоперационном периоде ведение больных менее затратно по сравнению с расходами при баллонной дилатации с учетом меньшей частоты рецидивов (Kostic et al., 2007).

Лектор также напомнил о более редких причинах нарушения функции пищевода, таких как ценкерский дивертикул, поддиафрагмальные дивертикулы, крикофарингеальная дисфагия. В настоящее время альтернативой сложной и травматичной операции при дивертикулах пищевода становятся современные эндоскопические методы.

Профессор Davor Stimac (отделение гастроэнтерологии университетского госпиталя Rijeka, Хорватия) представил обзор современных эндоскопических методов диагностики и лечения заболеваний пищевода.



Актуальность совершенствования методов эндоскопической диагностики обусловлена высокой частотой развития пищевода Барретта у больных ГЭРБ, ростом заболеваемости раком пищевода в 7 раз на протяжении последних десятилетий, трудностями обнаружения тонких нарушений гистологической структуры пищевода при обычной световой эндоскопии. Новые методы получения изображений

слизистой оболочки пищевода по сравнению с действующими стандартами повышают частоту обнаружения дисплазии и рака на 34% (V.J. Konda et al., 2008). Первым методом, повышающим специфичность диагностики, стала хромоэндоскопия с различными красителями и контрастными агентами. Из них уксусная кислота является самой доступной и позволяет применять прицельную биопсию, что повышает выявляемость пищевода Барретта в 2,5 раза по сравнению с обычной световой эндоскопией. Чувствительность метода достигает 95,5%, специфичность — 80% (D.D. Ferguson et al., 2006; G. Longcroft-Wheaton et al., 2010).

Эндоскопия высокого разрешения с оптическим усилением и цифровой обработкой (технологии разных производителей: NBI — narrow band imaging, i-Scan, FICE — Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy) обеспечивает лучшую визуализацию структуры слизистой оболочки и подслизистых сосудов. По специфичности и чувствительности диагностики дисплазии и кишечной метаплазии эпителия пищевода этот метод приближается к гистопатологическому.

Методы аутофлуоресценции и конфокальной лазерной эндомикроскопии (технологии Optiscan и Cellvizio) пока что не получили широкого распространения из-за недостаточной высокой специфичности (высокий риск ложноположительных результатов) и ограниченного поля обзора. Еще одна перспективная технология — оптическая когерентная томография (ОСТ) — использует принцип анализа отраженного света при его прохождении через ткани разного состава и позволяет получать изображение поперечного сечения стенки пищевода. Глубина поражения при пищеводе Барретта, измеренная с помощью метода ОСТ, является прогностическим фактором успешности радиочастотной абляции.

К эндоскопическим методам лечения пищевода Барретта относятся традиционные — резекция слизистой оболочки, подслизистое иссечение, а также новые и перспективные — лазерная, радиочастотная абляция (РЧА), электрокоагуляция, коагуляция аргоновой плазмой, фотодинамическая терапия. Наиболее изученной и эффективной по сравнению с резекционными вмешательствами считается РЧА, которая позволяет удалять большие сегменты пищевода Барретта с низким риском развития стриктур и полным восстановлением эпителия. Боль в груди и дискомфорт исчезают в течение недели после вмешательства. Фотодинамическая терапия способствует снижению уровня дисплазии, но, по данным исследований, у 14,2% пациентов наблюдается остаточная кишечная метаплазия по сравнению с 0,9% случаев после РЧА. Кроме того, после фотодинамической терапии отмечается более высокая частота образования стриктур (примерно 30% по сравнению с 6% после РЧА), а после процедуры в течение месяца наблюдается светочувствительность кожи. Согласно рекомендациям Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ASGE) эндоскопическая резекция слизистой оболочки остается предпочтительным методом у пациентов с дисплазией высокой степени, нерегулярностью слизистой оболочки, наличием узловой дисплазии, а также при поверхностной (T1a) аденокарциноме пищевода, плоскоклеточном раке пищевода. Успешность

Продолжение на стр. 14.



Образовательный курс EAGEN «Новые задачи — новые решения проблем при заболеваниях желудочно-кишечного тракта»

Продолжение. Начало на стр. 13.

лечения дисплазии высокой степени и поверхностной аденокарциномы достигает 91-98%.

Вторая лекция **профессора L. Lundel** была посвящена раку пищевода. Плоскоклеточный рак составляет до 90% случаев рака пищевода в странах Азии, в то время как аденокарцинома, которая является закономерным исходом пищевода Барретта, остается главной угрозой для европейской популяции, и в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости. Лектор сделал особый акцент на возможностях профилактики. Главными факторами риска развития аденокарциномы являются частые, тяжелые и постоянные симптомы ГЭРБ (обуславливают повышение риска в 44 раза), а также ожирение (в 16 раз). Комбинация этих факторов повышает риск в 170 раз (Lagergren et al., 1999), что профессор Lundel сравнил с этиологической ролью гепатотропных вирусов в развитии рака печени. На основании данных метаанализа семи исследований доказано, что антисекреторная терапия ИПП достоверно снижает риск развития аденокарциномы пищевода и/или дисплазии высокой степени у пациентов с пищеводом Барретта (S. Sing et al., 2014). В недавно опубликованном рандомизированном исследовании также установлено, что удаление участков дисплазии низкой степени с помощью метода радиочастотной абляции по сравнению со стратегией наблюдения (с повторными эндоскопиями) обеспечивает лучшие результаты в отношении профилактики перехода в дисплазию высокой степени и аденокарциному (Bergman et al., 2014). Таким образом, выявление пациентов с тяжелым течением ГЭРБ и пищеводом Барретта, адекватная терапия и проведение малоинвазивных вмешательств позволяют свести к минимуму риск образования опухоли.

Выбор методов лечения при уже развившемся раке пищевода является сложной междисциплинарной задачей, которая требует взвешенного решения консилиума специалистов: пищевода хирурга, онколога, радиолога, гастроэнтеролога, эндоскописта, патоморфолога. Стратегия ведения пациента зависит от глубины инвазии рака и может включать эндоскопические методы резекции или открытую эзофагоэктомию в различных комбинациях с химиотерапией и лучевой терапией. Бесспорным преимуществом эндоскопической резекции слизистой оболочки по сравнению с эзофагоэктомией является меньшая частота развития осложнений. По данным ретроспективных исследований, смертность после открытой операции достигает 3% даже в хирургических центрах высокого уровня. В то же время возможности эндоскопического вмешательства ограничены случаями раннего рака с размерами опухоли до 2 см, который не прорастает глубже слизистой оболочки.

Секция «Заболевания желудка»

Профессор Laszlo Herszenyi (Университет Земмельвейса, г. Будапешт, Венгрия) представил современные подходы к лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний и новые данные о роли этой инфекции в желудочном и кишечном канцерогенезе.



В начале прошлого года ведущие эксперты в области изучения *H. pylori* предложили считать хеликобактерный гастрит инфекционным заболеванием (P. Malfertheiner et al., 2014), соответственно, подход к лечению является этиотропным. Цели эрадикации *H. pylori* — добиться стабильной клинической ремиссии, заживления пептических язв, избежать их рецидивов и осложнений, а также развития рака желудка. Рост устойчивости *H. pylori* к антибиотикам при отсутствии новых эффективных антибиотиков обусловил необходимость разработки творческих стратегий лечения: последовательной, сопутствующей, гибридной терапии. В Европе уже практически отказались от стандартной тройной терапии из-за высокой резистентности к кларитромицину (до 17%). Согласно Массачусетскому консенсусу для регионов с уровнем резистентности выше 20% терапией первой линии стала квадротерапия с препаратами висмута, а в странах, где препараты висмута недоступны, — последовательная или сопутствующая терапия. Отмечается рост резистентности и к левофлоксацину, который используется во многих схемах второй линии. В некоторых европейских странах она достигает 14%. Устойчивость к метронидазолу в Европе составляет 40%, и хотя она повсеместно распространена, является не столь значимой и легко преодолевается включением в схему препарата висмута. Преимущество новых схем терапии — последовательной и сопутствующей, а также квадротерапии с висмутом, — перед стандартной тройной

схемой убедительно продемонстрированы в контролируемых клинических исследованиях и метаанализах (M. Venerito et al., 2013; Ming-Liou et al., 2013; Gilbert et al., 2011, 2013).

Среди дополнительных способов повышения эффективности эрадикации на сегодняшний день наиболее обоснованы следующие:

- увеличение кратности приема ИПП до 4 раз в сутки для более стабильного удержания кислотности и создания условий для действия антибиотиков;
- применение пробиотиков для уменьшения количества побочных эффектов антибиотиков, улучшения переносимости эрадикационной терапии и приверженности пациентов к лечению.

Стратегия усиления антисекреторной терапии особенно рекомендуется у пациентов с быстрым метаболическим генотипом CYP2C19 и безуспешными предыдущими попытками эрадикации с использованием кларитромицина. По некоторым данным, сопутствующий прием пробиотиков, в частности *Lactobacillus reuteri*, может повысить эффективность эрадикации на 10% (R. Navaro et al., 2013).

Роль *H. pylori* в желудочном канцерогенезе через этапы атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия считается хорошо установленной, а эрадикация теоретически должна уменьшать частоту новых случаев рака, однако данные о пользе такой стратегии противоречивы. По данным метаанализа шести рандомизированных исследований, в которых оценивали превентивный эффект эрадикации у здоровых асимптомных инфицированных лиц, частота выявления рака желудка достоверно уменьшилась в среднем на 34% за 2 года наблюдения: 51 случай рака у 3294 участников после эрадикации (1,6%) и 76 случаев у 3203 участников из групп контроля (2,4%). Однако показатель NNT (number needed to treat — количество пациентов, которым необходимо провести эрадикацию для предотвращения одного случая рака желудка) сильно различалось в исследованиях, проведенных в разных странах: от 15 у мужчин в Китае до 163 у мужчин и 245 у женщин в США (A.C. Ford et al., 2014).

Продолжается изучение *H. pylori* как фактора риска развития полипоза и неоплазии толстой кишки. Результаты исследований противоречивы, но согласно данным метаанализа Rokkas и соавт. (2013) хеликобактерная инфекция все же повышает риск возникновения колоректального рака (КРР) в среднем на 41%. В качестве возможных механизмов рассматриваются гипергастринемия, вызванная атрофией слизистой оболочки желудка под влиянием длительной персистирующей инфекции *H. pylori*, а также способность данного патогена влиять на состав кишечной микрофлоры (A. Sonnenberg et al., 2013; M. Selgrad et al., 2014).

В когортном исследовании тайских авторов (W.Y. Hsu et al., 2014) при сравнении частоты всех онкологических заболеваний между группами *H. pylori*-инфицированных и неинфицированных лиц было установлено, что наличие инфекции повышает риск развития рака желудка в 5,2 раза, рака кишечника — в 1,73 раза и рака поджелудочной железы — в 2,77 раза. Таким образом, канцерогенность *H. pylori* считается доказанной, а поиск превентивных стратегий следует продолжать.

Во второй лекции **профессор L. Herszenyi** рассмотрел современные подходы к лечению пациентов с ФД и гастропарезом. ФД остается диагнозом исключения и устанавливается согласно Римским критериям диагностики функциональных расстройств при отсутствии органических (по данным эндоскопии верхних отделов ЖКТ), системных или метаболических причин, которые могли бы объяснить симптомы в гастродуоденальной области. Распространенность ФД в общей популяции оценивается в 20-40%. Несмотря на доброкачественное течение, это состояние ассоциируется со снижением работоспособности, прямыми и косвенными затратами, а лечение таких пациентов может быть более сложным, чем терапия органической патологии. В патогенезе ФД, вероятно, играют роль психосоциальный стресс, образ жизни и особенности питания, которые при наложении на генетические факторы (наследственную предрасположенность) приводят к развитию расстройств моторики желудка и нарушений восприятия висцеральной боли. Лектор обратил внимание слушателей на «красные флаги» — симптомы и анамнестические данные, которые указывают на более серьезные причины диспепсии: дебют симптомов диспепсии в возрасте старше 55 лет, рак ЖКТ в семейном анамнезе, непреднамеренное снижение веса, кровотечение из ЖКТ, прогрессирующая дисфагия, одышка, анемия, желтуха, увеличение лимфатических узлов.

В лечении ФД основной целью является ощущение для пациента облегчение симптомов. Эффективное взаимодействие «пациент-врач» является обязательным условием успеха. С учетом важной роли психологических факторов эффект плацебо достигается при ФД 30-40%. На первом этапе следует предложить изменение образа жизни

и диетические рекомендации. Медикаментозная терапия первой линии с учетом подтипа ФД (постпрандиальный дистресс-синдром или эпигастральная боль) согласно Римским критериям может включать назначение ИПП, H_2 -блокаторов и прокинетиков. При обнаружении инфекции *H. pylori* показана эрадикация. Эффективность антацидов и гастропротекторов (сукральфат) не доказана. В качестве второй линии изучалось назначение некоторых фитопрепаратов, антидепрессантов и анксиолитиков. Установлено, что эффективность большинства перечисленных средств низкая. Так, на лечение ИПП хорошо отвечают 7-10% пациентов с *H. pylori*-негативной ФД; успешная эрадикация у *H. pylori*-позитивных пациентов обеспечивает купирование симптомов в 6-14% случаев. Более высокой эффективностью обладают трициклические антидепрессанты (до 70%), однако их применение ограничено развитием ряда побочных эффектов. Остается актуальным изучение эффективности альтернативных немедикаментозных подходов — акупунктуры, гипнотерапии, аутогенной тренировки, различных видов диетотерапии.

Близкой к ФД проблемой является гастропарез — синдром замедленного опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. Золотым стандартом диагностики считается сцинтиграфия с пробным завтраком, содержащим радиоизотоп ^{99}Tc . Альтернативными методами, диагностическая точность которых изучается, являются беспроводная капсула для оценки моторики (WMC) и ^{13}C -октановый дыхательный тест. При тщательном обследовании пациента чаще всего можно обнаружить органические, эндокринные, метаболические или аутоиммунные заболевания, послужившие причиной развития гастропареза. Самыми распространенными являются сахарный диабет и послеоперационный гастропарез. Результаты исследований свидетельствуют о связи замедленного опорожнения желудка с возникновением чувства тяжести после еды, тошнотой и рвотой у пациентов с ФД. При отсутствии явных причин и подтверждении замедленного опорожнения желудка с помощью метода сцинтиграфии согласно Римским критериям может быть установлен диагноз «идиопатический гастропарез». При нормальной скорости опорожнения желудка остается правомочным диагноз ФД.

Первым шагом в алгоритме ведения больных с гастропарезом является оценка и коррекция нарушений питания, водно-электролитного баланса, гликемии (у пациентов с сахарным диабетом). При сохранении способности принимать пищу рекомендуется дробное питание, ограничение жиров и волокон в рационе. При выраженном гастропарезе необходимо обеспечить зондовое энтеральное или парентеральное питание. Для контроля тошноты и рвоты индивидуально подбирается терапия прокинетиками или антиэметиками (метоклопрамид, домперидон, эритромицин, ондансетрон) с учетом профиля побочных эффектов. Ответ на прокинетик отличается значительной вариабельностью и не коррелирует с эффектом усиления моторики желудка. В отношении электростимуляции желудка отсутствует консенсус специалистов. Инъекции ботулинического токсина в мышечные волокна пилорического сфинктера, которые рассматривались как перспективный метод, улучшают опорожнение желудка, но не влияют на симптоматику, поэтому их назначение не рекомендуется (V. Stanghellini, J. Tack, 2014). Последней ступенью являются хирургические вмешательства — наложение декомпрессионной гастростомы, еюностомы для обеспечения питания, пилоропластика, гастрэктомия.

Секция «Вирусные заболевания печени»

Профессор Davor Stimac рассказал о последних достижениях в лечении вирусного гепатита С (ВГС). Цели и конечные точки терапии ВГС за последние десятилетия не изменились. Полная элиминация инфекции означает прекращение действия этиологического фактора цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Конечной точкой является достижение стойкого вирусологического ответа — СВО (отсутствие в крови РНК вируса на 24-й неделе после окончания курса лечения).

За 25 лет эволюция лечения ВГС прошла путь от применения интерферона с частотой достижения СВО до 16% к использованию противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), которые согласно результатам клинических исследований обеспечивают результат 90% и выше, даже у пациентов с циррозом и наиболее устойчивым генотипом вируса 1a. По эффективности в настоящее время лидируют безинтерфероновые схемы, состоящие из двух ПППД: гразопревир + элбасвир и софосбувир + ледипасвир, обеспечивая СВО >90% после 12 недель терапии (Jordan J. Feld et al., 2014). В конце 2014 года FDA зарегистрировало в США набор препаратов для пероральной терапии ВГС 1 генотипа Viekira Pak — таблетки омбитасвир/паритапревир/ритонавир для приема по 2 таблетки 1 раз в сутки + таблетки дасабувира

для приема 2 раза в сутки. По данным серии клинических исследований SAPHIRE и PEARL, спонсированных производителем, данная комбинация обеспечивает достижение СВО у 91-100% больных даже на стадиях фиброза и цирроза печени, однако при наличии последних необходимо дополнительно назначать рибавирин.

Преимуществами безинтерфероновых схем являются хорошая переносимость, удобный режим лечения (пероральный прием), короткие курсы, однако стоимость такой терапии слишком высока даже для экономически развитых стран. Например, 12-недельный курс лечения набором Viekira Pak стоит около 83 тыс. долларов США.

Тройные схемы с пегилированным интерфероном (пегИФН), рибавирином и ингибиторами протеаз первого поколения (боцепревир, симепревир, телапревир) характеризуются большей длительностью, худшей переносимостью и неудобством применения, однако у некоторых пациентов обеспечивают частоту достижения СВО, сопоставимую с таковой при использовании безинтерфероновых схем, при меньшей стоимости, поэтому остаются в арсенале терапевтических опций. Их относительный недостаток — меньшая эффективность при наличии цирроза.

Лектор напомнил о необходимости оценивать промежуточные результаты лечения: вирусологический ответ на 4, 8 и 12-й неделях является предиктором исхода в конце курса противовирусной терапии. Например, у тех больных, у которых РНК вируса гепатита С в крови не определяется уже на 4-й неделе лечения (около 7%), только на фоне терапии пегИФН возможно достижение 92% СВО, что сопоставимо с результатами применения современных безинтерфероновых схем с ПППД. У больных с неопределяемой РНК вируса гепатита С на 8-й и 12-й неделях боцепревир в дополнение к пегИФН и рибавирину обеспечивает достижение СВО между 89 и 97% на 48-й неделе.

Таким образом, благодаря прогрессу в разработке и внедрении ПППД за последние годы инфекция ВГС стала излечимой, однако новые безинтерфероновые схемы являются слишком дорогостоящими, чтобы говорить об их широком использовании. В связи с этим остается актуальным изучение альтернативных режимов терапии с индивидуальной оценкой рисков и пользы.

Секция «Патология кишечника»

Профессор внутренней медицины и гастроэнтерологии медицинского университета Graz (Австрия) Heinz F. Hammer



рассказал о значении кишечной микрофлоры и пробиотиков для здоровья пищеварительной системы. Кишечная микрофлора человека является чувствительной экосистемой, ее качественный и количественный состав подвержен значительным колебаниям в зависимости от возраста, особенностей питания, состояния иммунной системы макроорганизма, психосоциальных факторов (стресс), перенесенных инфекций, терапии антибиотиками. Установлено, что все население Земли по составу доминирующих родов бактерий делится на три энтеротипа: с преобладанием *Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus* (M. Aguinaga et al., 2011). Тем не менее доказана изменчивость состава микробиома кожи, полости рта и кишечника человека в течение года (J.G. Sarogaso et al., 2011). Также ряд изменений происходит с возрастом: микрофлора кишечника у новорожденных, детей, взрослых и пожилых лиц различается по содержанию бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки (T. Mitsuoka et al., 1992). M. Simren и соавт. (2012) исследовали состав микробиома кишечника у африканских детей, проживающих в сельской местности, и у детей из г. Флоренции (Италия). В первой популяции соотношение *Firmicutes/Bacteroides* составляло 2,8, а во второй — 0,47. Таким образом, микробиом кишечника — это динамичная система, которая характеризуется существенной вариативностью состава в разных популяциях и в разное время у одного индивидуума. Остается открытым вопрос, какой состав микрофлоры можно считать нормальным или оптимальным для поддержания здоровья человека.

При многих заболеваниях органов пищеварения, а также системных патологиях, таких как сахарный диабет, наблюдается смещение баланса микрофлоры в сторону преобладания патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Дисбиоз при антибиотикоассоциированной и инфекционной диарее — характерное явление, а восстановление доболезненного состава микрофлоры признано важным направлением терапии. Доступные сегодня стратегии коррекции микрофлоры кишечника можно условно ранжировать по двум шкалам: относительной эффективности и относительной безопасности для макроорганизма (M. Simren et al., 2012). Так, диета с исключением ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) является высокоэффективным способом коррекции микробиома при высокой

безопасности. Кишечные антибиотики, которые назначаются для элиминации патогенных микроорганизмов, также эффективны при дисбиозах, но не безобидны для сапрофитных бактерий и макроорганизма в целом. Пробиотики безопасны, но менее эффективны как средство коррекции дисбиоза. Пробиотики занимают промежуточные позиции по эффективности и безопасности и рассматриваются как наиболее перспективный и массовый способ коррекции дисбиоза при различных патологических состояниях. Накоплена обширная доказательная база в отношении их эффективности при антибиотикоассоциированной диарее (ААД) и острой инфекционной диарее. Кокрановский метаанализ 63 исследований с участием 8014 пациентов (из них 56 исследований с участием детей) показал, что пробиотики достоверно уменьшают длительность инфекционной диареи в среднем на 1 сутки и частоту стула в среднем на 1 опорожнение в день (S. Allen et al., 2010). Метаанализ 82 исследований с участием 11 811 пациентов (S. Hempel et al., 2012) подтвердил эффективность пробиотиков как средства профилактики ААД: количество случаев заболевания достоверно уменьшилось в среднем на 42% при показателе NNT 13 (это число пациентов, которым необходимо назначить пробиотик для предотвращения одного случая ААД).



Профессор T. Milosavljevic (Сербия) представил интересные данные о связи микробиоты кишечника с риском развития КРР, который в структуре онкозаболеваемости у европейских мужчин стабильно занимает третье место, а у женщин — второе. Также КРР в Европе является второй из наиболее частых онкологических причин смерти (около 215 тыс. смертей за год). Наиболее доступный и распространенный скрининговый тест на скрытую кровь в кале (FOB) уменьшает риск смерти от КРР всего на 20-30%. Скрининговая колоноскопия в группах риска не настолько широко применяется, чтобы повлиять на статистику заболеваемости и смертности от КРР. Поэтому актуальным направлением научного поиска является изучение факторов риска, разработка и внедрение новых неинвазивных скрининговых методов. Одно из новых направлений — изучение превентивной и патогенетической роли кишечной микробиоты в развитии КРР.

Сегодня уже хорошо известно, что микробиоценоз кишечника является непостоянной экосистемой, а имеет несколько относительно стабильных вариантов равновесия. При воздействии определенных факторов (диета, прием антибиотиков, воспаление) состав микроорганизмов адаптивно изменяется и переходит в одно из возможных альтернативных состояний. Это может быть состояние, при котором выполняются физиологические функции микробиоты (регуляция иммунитета, поддержание слизистого барьера стенки кишки, сдерживание патогенной флоры, обеспечение толерантности к нутриентам и аллергенам), или состояние, при котором преобладает микрофлора с противоположным, патогенным влиянием. Одним из факторов, значительно повышающих риск развития КРР, может быть хирургическое вмешательство на кишечнике. В одном из недавно опубликованных исследований установлено, что даже после аппендэктомии риск возникновения КРР достоверно повышается на 14% по сравнению с контрольной азиатской популяцией. Аппендэктомия ассоциируется с развитием рака прямой и ободочной кишки в послеоперационном периоде от 1,5 до 3,5 года (Shih-Chi Wu et al., 2015). Возможное объяснение этому — необратимые нарушения локального микробиоценоза. Аппендикс является «безопасным домом» для более чем 15 видов синантропных бактерий, которые могут при необходимости засевать толстую кишку (C.M. Guinane et al., 2012).

Большинство исследователей склонны считать (и это мнение подтверждается результатами экспериментов), что при дисбиозе патогенные штаммы могут продуцировать провоспалительные факторы и канцерогенные токсины, которые обуславливают высокую частоту мутационных событий и увеличивают риск развития дисплазии кишечного эпителия и КРР (C. Jobin et al., 2013; M. Candela et al., 2014).

При изучении особенностей микробиома кишечника у пациентов с КРР установлено сокращение численности лактобацилл, бактерий-продуцентов масляной кислоты родов *Roseburia*, *Fecalibacterium* и других сапрофитных штаммов. Известно, что масляная кислота является универсальным трофическим субстратом для кишечного эпителия. При этом отмечался рост *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum* и других анаэробных условно-патогенных бактерий с повышением их вирулентности, которая оценивалась по активности эндотоксинов, гемагглютинации, агрегации (S.J. Bultman, 2013).

Рост численности фузобактерий считается на сегодня наиболее характерным признаком дисбиоза, ассоциированным с КРР. Показана значительная положительная корреляция между экспрессией генов локальных провоспалительных цитокинов и количеством фузобактерий на слизистой оболочке толстой кишки и в области образования аденомы (A.N. McCoy et al., 2013). Некоторые авторы на основании результатов геномикробиологических исследований у пациентов с КРР склонны считать *Fusobacterium nucleatum* специфическим инфекционным агентом, который инициирует кишечный канцерогенез (M. Castellarin et al., 2012). В качестве потенциального канцерогена в условиях хронического воспаления рассматривают и кишечную палочку. Выделены определенные штаммы *E. coli* (например, NC101), которые продуцируют генотоксичные факторы, повреждающие ДНК энтероцитов (R.F. Schwabe et al., 2012).

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что не только состав, но и структурная организация кишечной микрофлоры может влиять на риск развития КРР определенных локализаций. Полимикробные биопленки (агрегаты) обнаруживались в 89% случаев при правосторонних опухолях и аденомах толстой кишки и только в 12% случаев левосторонних опухолей. Определение наличия биопленки на слизистой оболочке кишечника может быть предиктором повышенного риска спорадического КРР (C.M. Dejea et al., 2014).

В настоящее время обсуждается практическая ценность геномикробиологических исследований для ранней диагностики и скрининга КРР. По мнению некоторых авторов, наибольшая точность и специфичность могут быть достигнуты путем применения комбинации фекального микробного анализа и теста на скрытую кровь в кале (P. Bork, 2015). По данным исследования международной группы авторов (G. Zeller et al., 2014), метагеномное тестирование образцов кала в дополнение к FOB-тесту повышает чувствительность диагностики КРР на 45%, независимо от стадии, и этот результат подтвердился у пациентов из разных стран. Возможно, в ближайшем будущем будут получены новые доступные и высокоспецифичные тесты для скрининга КРР на основе генотипирования кишечной микробиоты.

В заключительной лекции профессор Heinz F. Hammer представил современные критерии для эндоскопического удаления полипов и подслизистых аденом толстой кишки. Как известно, аденомы толстой кишки характеризуются неравномерным распределением и разнообразием форм, которые затрудняют их визуальную диагностику и удаление во время колоноскопии. Большинство аденом (63%) выявляют в правых отделах толстой кишки, самые частые локализации — восходящая и поперечная ободочная кишка. По статистике обнаружения во всех участках кишки плоские аденомы преобладают над выступающими (J.L. Klein et al., 2014).

При обнаружении аденомы, содержащей клеточные элементы инвазивного рака (аденокарциному), возникает вопрос, будет ли эффективным ее эндоскопическое удаление и какова опасность того, что часть опухолевой ткани останется в кишечнике. Для оценки степени риска развития раннего рака (pT1) предложены классификации степени инвазии аденокарцином: уровни прорастания в элементы полипа при выступающих полипах по Haggitt, уровни инвазии подслизистого неполипоидного рака по Kikuchi. По этим классификациям также оценивается риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Эндоскопическое удаление карциномы в настоящее время считается целесообразным и достаточным методом при соблюдении следующих критериев и условий (A. Resch et al., 2015):

- инвазия по Kikuchi Sm1 или по Haggitt 1-3 (инвазия ограничена верхушкой или шейкой полипа), подслизистая инвазия менее 1000 мкм;
- отсутствие лимфатической и сосудистой инвазии;
- степень дифференциации опухоли G1 (высокодифференцированная);
- возможность выполнения резекции аденомы за пределами четких краев опухоли.

При более глубокой инвазии, наличии метастазов, низкой дифференциации карциномы или отсутствии четких краев поражения удаление опухоли следует проводить только оперативным путем.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ЛІНЕКС®

20 РОКІВ УСПІХУ В УКРАЇНІ¹



ЛІНЕКС ФОРТЕ МАЄ УНІКАЛЬНИЙ² СКЛАД, ЩО ВІДПОВІДАЄ ВСІМ ВИМОГАМ³ ДО СУЧАСНОГО ПРОБІОТИКА



- Штами LA-5 і BB-12 мають статус Загальновизнаного Безпечного Препарату (GRAS⁴)
- Кислотостійкість бактерій та унікальний запатентований пребіотик BeneoSynergy1 ефективно підтримують життєздатність корисних бактерій
- 1 капсула містить 2×10^9 корисних бактерій (по 1×10^9 кожного штаму)
- Спеціально відібрані штами лакто- LA-5 та біфідобактерій BB-12 (>300 клінічних досліджень⁵)

1. Лікарський засіб Лінекс був вперше зареєстрований в Україні в 1995 році. 2. Порівняльна характеристика інструкцій до медичного застосування препаратів на ринку Пробиотиків. 3. «Пробиотики и пребиотики», Всемирная Гастроэнтерологическая Организация, Практические рекомендации, Май 2008. 4. Generally recognized as safe. 11. Mikkel Jungersen 1,* and all The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12. Лікарський засіб має побічні реакції. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, +380 (44) 495 28 66 www.sandoz.ua. Лінекс Форте РП №834/11-30020000. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.



Роль нарушений кишечного микробиоценоза в патогенезе заболеваний внутренних органов

По материалам терапевтической школы
в рамках IV Международного медицинского форума (15-17 апреля, г. Киев)

Нормальная микрофлора – неотъемлемый функциональный компонент организма, который вовлекается практически во все патологические процессы. Нарушение состава микробиоты приводит к появлению различных кишечных расстройств, а также влияет на развитие гиперхолестеринемии, злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта, ожирения, печеночной энцефалопатии и других заболеваний. О роли микробиоценоза в норме и при патологии, а также современных подходах к коррекции дисбиоза рассказал проректор по последипломному образованию, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник.



И.Н. Скрыпник

— Выдающийся микробиолог и ученый с мировым именем И.И. Мечников говорил: «Микроорганизмы, населяющие пищеварительный тракт, определяют душевное и физическое здоровье человека». Нормобиота — это количественное и качественное соотношение в отдельных органах и системах человека разнообразных эволюционно сформированных популяций микроорганизмов, поддерживающих метаболическое, биохимическое и иммунное равновесие. Состав микрофлоры во многом зависит от пола, возраста, места проживания, характера питания. Основная часть микробиоты человека находится в желудочно-кишечном тракте (до 60%) и представлена преимущественно анаэробными сахаролитическими бактериями: бактероидами, бифидобактериями, лактобациллами, эубактериями, пропионибактериями, эшерихиями, энтерококками, пептострептококками и фузобактериями.

Нормальная микрофлора кишечника выполняет ряд положительных функций для всего организма в целом. Во-первых, бифидо- и лактобактерии поддерживают колонизационную резистентность в биотопах. Благодаря продукции перекиси водорода и мурамидазы грамположительными анаэробами, в частности *Lactobacillus bifidus*, происходит регуляция образования, роста и размножения клостридий, грибов и *Staphylococcus spp.*

Нормальная микрофлора обеспечивает также антигипертензивный и антихолестеринемический эффекты путем воздействия на активность ангиотензина I и поддержания на нормальном уровне синтеза холестерина. Подобные эффекты были обнаружены при проведении плацебо-контролируемого исследования Y. Nata (1996), в котором было доказано, что использование кислого молока, ферментированного *L. helveticus* и *S. cerevisiae*, достоверно снижает систолическое и диастолическое давление у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Помимо этого, микробиоценоз кишечника оказывает антиоксидантное действие. Показано, что *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus acidophilus*, находясь в просвете кишечника, на 28-48% снижают перекисное окисление липидов (M.Y. Lin, 2000).

Нормальная микрофлора кишечника способствует синтезу витаминов группы B, PP, витамина K и биотина. Также микробиоценоз кишечника оказывает влияние на иммунную систему.

Нарушения микрофлоры кишечника, помимо неприятных диспепсических проявлений, влекут за собой гораздо более серьезную проблему. Так, дисбиоз играет немаловажную роль в развитии колоректального рака. Восстановление популяций лактобактерий и бифидобактерий путем применения пробиотиков и пребиотиков, наоборот, снижает этот риск. Результаты экспериментального исследования B.R. Goldin (1995) показали, что у крыс, которые употребляли с пищей большое количество животного белка и диметилгидразина, введение в рацион *Lactobacillus acidophilus*

снижало частоту колоректального рака. Обращают на себя внимание результаты ретроспективного исследования Y. Bouhnic (1996), продемонстрировавшие, что смертность от колоректального рака в Японии ниже, чем в США, что может быть связано с тем фактом, что рацион питания японцев богат фруктоолигосахаридами — пребиотиками, стимулирующими рост бифидобактерий. Также было показано, что *Bifidobacterium longum* в сочетании с пребиотиком лактулозой обладают противоопухолевым эффектом. Обогащение рациона фруктами и овощами с повышенным содержанием волокон полисахаридной природы создает субстрат для микробиоты и стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта. К сожалению, пребиотическая профилактика колоректального рака еще не стала стандартом здравоохранения даже в развитых странах.

Коррекция дисбиоза может положительно влиять на течение других заболеваний, в частности сердечно-сосудистых. Селективная деконтаминация с последующей терапией пробиотиками наравне с терапией статинами и нутритивной поддержкой способствует ранней компенсации хронической сердечной недостаточности (Г.П. Арутюнов, 2004).

Подробнее хотелось бы остановиться на роли микрофлоры кишечника в развитии цирроза печени при хроническом злоупотреблении алкоголем. Наравне с токсичными эффектами ацетальдегида и перекисным окислением липидов особую роль в развитии цирроза играет эндотоксемия. Токсины, которые продуцируются грамотрицательной протеолитической флорой кишечника, обуславливают избыточный синтез фактора некроза опухоли, активацию клеток Купфера и вследствие этого образование фиброгенных факторов. Подобные патологические процессы способствуют избыточной продукции провоспалительных цитокинов и циркуляции их в системе воротной вены, в результате чего повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника, развивается синдром избыточного бактериального роста и возникает микробная транслокация. Бактериальная транслокация является причиной повышения концентрации оксида азота, а следовательно, способствует увеличению периферической вазодилатации, развитию внутрипеченочной эндотелиальной дисфункции и нарастанию явлений портальной гипертензии.

Избыточный рост *E. coli*, *Bacteroides*, *Clostridium* способствует активации фермента 7 α -дегидроксилазы, которая увеличивает синтез литохолевой и дезоксихолевой кислот. Первая обладает канцерогенным и токсическим действием на слизистую оболочку толстого кишечника. Дезоксихолевая кислота приводит к повышению уровня холестерина в крови и формированию холестериновых камней в желчном пузыре. Бифидо- и лактобактерии способствуют снижению активности ГМГ-КоА-редуктазы, которая влияет на синтез холестерина, а также выведению

таурин- и глицинсодержащих амидов желчных кислот вместе с каловыми массами.

Лечение дисбиоза кишечника должно обеспечивать угнетение роста и размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также создавать условия для увеличения нормальной кишечной микрофлоры. Лечебная тактика может быть одноэтапной или двухэтапной. Одноэтапное лечение направлено на восстановление нормальной микрофлоры с помощью использования пробиотиков и пребиотиков. Двухэтапная терапия, помимо пробиотиков и пребиотиков, включает селективную деконтаминацию с применением антибиотиков.

Подходы к лечению зависят от степени тяжести дисбиоза кишечника. При I-II степени тяжести рацион пациента обогащается аминокислотами, пектинами и пищевыми волокнами, молочными продуктами, содержащими активные лактобациллы и бифидобактерии. Также на этом этапе назначаются пребиотики. III степень тяжести требует назначения функционального питания, пробиотиков и биоэнтросептиков. При IV степени тяжести необходима антибактериальная терапия в сочетании с функциональным питанием и приемом пробиотиков.

Рацион пациента необходимо обогащать олигофруктозой, которая содержится в пшенице, бананах, луке, чесноке, меде и цикории. Это вещество стимулирует рост популяции бифидобактерий, всасывание ионов кальция, увеличивает объем каловых масс, а также снижает время транзита по желудочно-кишечному тракту, уменьшает концентрацию липидов и аммиака в крови.INUлинподобные фруктаны, которые содержатся в артишоке, спаргаусе и луке, влияют на процессы апоптоза, экспрессии ферментов детоксикации, снижают риск колоректального канцерогенеза. Включение пищевых волокон (инулина, олигофруктозы) в рацион пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией рекомендовано FDA и Американской кардиологической ассоциацией с 1998 г.

С целью эрадикации патогенных бактерий широко используется единственное нерастворимое производное нитрофуранов, которое проявляет свою активность исключительно в просвете кишечника, — нифуроксазид. Данный препарат создает высокую концентрацию в желудочно-кишечном тракте и угнетает патогенную и условно-патогенную флору. Положительным качеством нифуроксазида является то, что он не обладает системными побочными эффектами и не угнетает нормальную микрофлору.

Кроме того, сегодня с успехом используется полусинтетический антибиотик рифаксимин. Этот препарат обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробов и анаэробов.

Важное значение в лечении дисбиоза кишечника имеют пребиотики. К ним

относятся лактулоза, лактиол, пищевые волокна, пектины. Эти вещества способствуют росту и метаболической активности собственной микрофлоры, подавляют рост патогенной микрофлоры, не вызывая при этом реакции отторжения со стороны макроорганизма.

Но все же основным компонентом коррекции нарушений микрофлоры остаются пробиотики. Их положительное влияние на макроорганизм не ограничивается стимуляцией роста лакто- и бифидобактерий. Живые штаммы пробиотиков стимулируют активность иммунных клеток слизистой оболочки кишечника и влияют на работу иммунитета в целом, уменьшают частоту и тяжесть диареи, обеспечивают антагонизм к патогенам за счет активации неиммунных механизмов, снижают риск развития колоректального рака, уменьшают симптомы непереносимости лактозы, предотвращают инфекции желудочно-кишечного тракта.

Отдельную группу составляют синбиотики — комбинированные препараты, содержащие про- и пребиотики. Ярким представителем данной группы является Линекс Форте. Это единственный синбиотик, содержащий лакто- и бифидобактерии, а также уникальный пребиотический комплекс с доказанной эффективностью и безопасностью — Beneo Synergy 1, который в своем составе содержит инулин, глюкозу, фруктозу и сахарозу. Этот комплекс стимулирует рост и развитие лакто- и бифидобактерий. Штаммы LA-5 и BB-12 имеют статус общепризнанных безопасных штаммов. Бактерии, содержащиеся в препарате, кислотоустойчивы. В 1 капсуле Линекс Форте содержится 2 млрд лиофилизированных бактерий (по 1 млрд каждого штамма), которые активируются в любой подходящей жидкой среде. Подобная обработка бактерий позволяет увеличить их выживаемость при прохождении через агрессивную среду желудка.

Бактерии Линекс Форте устойчивы к действию большинства антибактериальных препаратов (в т.ч. цефалоспоринов, ампициллинов и макролидов), что позволяет его назначать непосредственно при проведении антибиотикотерапии.

Детям в возрасте младше 2 лет препарат назначается по 1 капсуле 1 раз в сутки, детям в возрасте 2-12 лет — по 1 капсуле 1-2 раза в сутки, взрослым и детям в возрасте старше 12 лет — по 1 капсуле 1-3 раза в сутки.

Таким образом, микробиоценоз кишечника — это важный фактор, определяющий характер течения заболеваний внутренних органов. Коррекция синдрома дисбиоза кишечника должна проводиться дифференцировано, в зависимости от степени тяжести. Линекс Форте — эффективный пробиотик, который препятствует развитию патогенной микрофлоры, способствует синтезу витаминов, аминокислот, нормализует метаболические процессы.

Подготовила Анастасия Лазаренко

4-83-ЛИН-ОТС-0515





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 A02BC02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. **Редко и очень редко:** тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

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

 **KRKA**

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

М.Ю. Зак, к.м.н., Придніпровський науковий центр НАН України і МОН України; М.Ю. Книш, Міська клінічна лікарня № 5 м. Суми; Г.Е. Кузнєцов, Дніпропетровська міська лікарня швидкої медичної допомоги

Проблема гастроінтестинальної безпеки при використанні низьких доз аспірину у пацієнтів із захворюваннями серця і судин

Кардіоваскулярні захворювання взагалі й ішемічна хвороба серця (ІХС) зокрема – основні причини смерті та втрати працездатності населення в багатьох розвинених країнах світу. За даними офіційної статистики, в Україні в 2013 р. зареєстровано понад 9 млн хворих на ІХС (із них понад 50 тис. – на інфаркт міокарда), це захворювання є першорядною причиною смертності від хвороб системи кровообігу.



М.Ю. Зак

Центральним фактором розвитку гострих кардіоваскулярних подій є пошкодження й розрив поверхні атеросклеротичної бляшки з формуванням внутрішньосудинного тромбозу. Ключову роль у цьому процесі відіграють тромбоцити, агрегація й активація яких веде до стрімкого збільшення розмірів тромбу. Тому застосування препаратів, здатних пригнічувати функцію тромбоцитів, є основою стратегії лікування ІХС та її профілактики. Сьогодні ацетилсаліцилова кислота (АСК) має найбільшу доказову базу серед усіх антитромбоцитарних засобів як для первинної, так і для вторинної профілактики ІХС.

Багато авторів вважають історію створення аспірину легендою, і з цим не можна не погодитися. Про те, що кора верби має властивість зменшувати біль і лихоманку, знав ще Гіппократ. Діючу речовину з вербової кори було виділено на початку XIX ст., а дослідження щодо синтезу АСК (з лат. salix – «верба») відносяться до середини XIX ст. Перший представник нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з'явився в 1899 р., але тільки через 10 років було з'ясовано основний механізм протизапальної дії АСК. У 1971 р. дослідник із Великої Британії Джон Роберт Вейн довів, що АСК знижує синтез простагландинів і тромбоксанів, за що був удостоєний лицарського звання і Нобелівської премії (1982 р.). Механізм дії АСК полягає у незворотній інгібіції циклооксигенази-1 тромбоцитів із подальшим зменшенням синтезу тромбоксану A₂ (важливого проагрегантного фактора) і простагландинів. Ця незворотна інгібіція відрізняє АСК від інших антикоагулянтних засобів, що мають оборотну дію, тим самим ефективно знижується прогресування внутрішньокоронарного тромбу. Антитромботична дія АСК виявляється вже через 1 год після прийому й зберігається упродовж 24-48 год, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу.

Небажані побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при використанні АСК залишаються невирішеною проблемою. Ще з кінця XIX ст. ШКТ-ускладнення, які пов'язані з прийомом НПЗП, були добре відомі терапевтам. Так, у Реальній енциклопедії медичних наук (м. Санкт-Петербург, Росія; 1896 р.) розділ, присвячений саліциловій кислоті, включає опис таких побічних дій, як гастралгія та диспепсія. Здатність аспірину спричиняти пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) було вперше задокументовано А. Douthwait і J. Lintoff, які представили в 1938 р. опис картини «аспіринової» ерозії, яку спостерігали при проведенні жорсткої ендоскопії. У 1958 р. французькі дослідники М. Lévrat і

R. Lambert опублікували статтю, в якій представили аналіз 52 випадків гастродуоденальних виразок і шлунково-кишкових кровотеч (ШКК), що виникли у пацієнтів, які приймали аспірин.

Вирішальним моментом у вивченні цієї патології стало впровадження в клінічну практику фіброендоскопів, що дозволило почати активне дослідження стану верхніх відділів ШКТ у хворих, які приймають НПЗП. У 1971 р. J. Vane доводить, у чому полягає основний механізм несприятливого впливу НПЗП на ШКТ – блокаді ЦОГ і зниженні локального синтезу «фізіологічних» простагландинів (ПГ).

Сьогодні найбільше вивчені такі функції ПГ у СОШ і дванадцятипалій кишці:

- підвищення секреції слизу та бікарбонатів;
- збільшення кровотоку в слизовій оболонці;
- забезпечення нормальної проліферації епітеліоцитів;
- участь у реконструкції екстрацелюлярного матриксу та ангиогенезі.

Зрозуміло, що притаманні шлунку агресивні чинники – кислота і пепсин – в умовах ослаблення факторів резистентності легше реалізують свій негативний потенціал.

Зниження синтезу простагландинів – не єдина причина гастропатій. У механізмах пошкодження важливу роль відіграє місцевий вплив АСК на СОШ. АСК, як і більшість НПЗП, мають хімічні властивості кислоти з константою дисоціації рН 3-5. У кислому середовищі шлунка ці молекули легко іонізуються та проникають усередину епітеліоцитів гастродуоденальної слизової оболонки (СО), накопичуючись у них і здійснюючи пряму шкідливу дію. Встановлено, що через деякий час після введення цих препаратів спостерігається підвищення проникнення іонів водню й натрію в СО. НПЗП можуть безпосередньо інгібувати синтез муцину й секрецію бікарбонатів. При застосуванні цих лікарських засобів уражається гідрофобний шар на поверхні СОШ, збіднюється склад фосфоліпідів і зменшується секреція компонентів шлункового слизу. Зазначені факти зумовлюють зниження захисних властивостей шлункового епітелію і його здатність до адекватної репарації. Крім того, НПЗП впливають на синтез лейкотрієнів, скорочення кількості яких призводить до зменшення кількості слизу.

В останні роки активно вивчається вплив АСК на прискорення природної загибелі клітин шлункового епітелію – НПЗП-індукований апоптоз, який реалізується через активацію каскадного механізму. Внаслідок цього знижується здатність місцевих факторів захисту СОШ до репарації дрібних дефектів,

які виникли в результаті травлення і під впливом дії АСК. До характерних морфологічних ознак НПЗП-гастропатії цього варіанта ураження шлунка можна віднести феномен фовеолярної гіперплазії та проліферації непосмугованих клітин у власній пластинці, а також зміну продукції мукоцитами муцинів, що відіграють важливу роль у протекції слизової оболонки. Модифікація муцинів, що виявляється імуногістохімічно, призводить до реактивних регенеративних змін, таких як порушення експресії мембранних муцинів (MUC1), які беруть участь у процесах адгезії й полярності, та секреторних муцинів (MUC5 і MUC6). Виявлені зміни відрізняються від Н. pylori-асоційованого гастриту, при якому зменшується експресія MUC5 на поверхневому епітелії, а муцин MUC6 збільшується на поверхні мукоцитів.

Взаємозв'язок між НПЗП-гастропатіями й інфікуванням Н. pylori є актуальною й багато в чому не вирішеною проблемою. У деяких наукових роботах встановлено підвищення ризику пошкодження СОШ при прийомі НПЗП у людей, інфікованих Н. pylori, а результати інших досліджень свідчать про зниження ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ. Разом із тим доцільність антихелікобактерної терапії з метою первинної та вторинної профілактики НПЗП-гастропатій сьогодні визнано більшістю вчених (М. Vergana і G. Paratheodoridi). Зокрема, рекомендації IV Маастрихтського консенсусу (2011) презентують такі позиції:

- Н. pylori підвищує ризик ускладнених і неускладнених гастродуоденальних виразок у пацієнтів, які приймають НПЗП; ерадикація Нр редукує цей ризик;
- ерадикація Н. pylori особливо показана пацієнтам з обтяженим анамнезом щодо виразкової хвороби;
- ерадикація Н. pylori сама по собі не усуває ризик утворення виразки.

Первинна профілактика гастропатій та ШКК – стратегічне завдання при проведенні подвійної антитромбоцитарної терапії (АТТ) аспірином і клопідогрелем. Сьогодні переконаливо доведено, що інгібітори протонної помпи (ІПП) є найбільш ефективним класом препаратів для профілактики розвитку й рецидивів НПЗП-індукованих виразок і ерозій шлунка та/або дванадцятипалої кишки, а також ШКК (рівень доказів А). За даними серії PCI, антацидні препарати та сукралфат не є ефективними для профілактики НПЗП-гастропатії (рівень доказів А), а застосування стандартних доз H₂-блокаторів (ранітидин 300 мг/добу і фамотидин 40 мг/добу) дозволяє знизити ризик розвитку уражень дванадцятипалої кишки, але не шлунка.

Відомо, що усі молекули ІПП здійснюють потужний антисекреторний ефект, проте відрізняються між собою особливостями метаболізму. У зв'язку з цим сьогодні широко дискутується проблема пригнічуючої дії ІПП на ефективність АТТ. Фармакологічний ефект клопідогрелю пов'язаний з генетично обумовленою активністю печінкового ізоферменту CYP2C19. Метаболізм омепразолу також залежить від активності ізоферменту CYP2C19. Така ситуація створює умови для підвищеного ризику небажаної взаємодії між омепразолом, типовим представником ІПП, та клопідогрелем при їх одночасному застосуванні.

У дослідженні були зіставлені показники високої реактивності тромбоцитів при одночасному прийомі препаратів для АТТ (аспірину та клопідогрелю) і трьох антисекреторних засобів: омепразолу, фамотидину та пантопразолу. Пацієнтам, які приймали аспірин та клопідогрель, як мінімум, протягом 1 міс, у подальшому було призначено три послідовні одномісячні курси, упродовж яких двічі на день приймали кожен із трьох препаратів: 20 мг омепразолу, 40 мг фамотидину та 20 мг пантопразолу. Після завершення кожного з етапів лікування здійснювалася оцінка функції тромбоцитів відповідно до системи Verify Now. Результати цього дослідження свідчать про те, що підвищення реактивності тромбоцитів спостерігалось при застосуванні омепразолу. При прийомі фамотидину та пантопразолу показник реактивності тромбоцитів зберігався на рівні цільових значень. За результатами метааналізу було визнано значне зниження антиагрегантної дії тромбоцитів при взаємодії клопідогрелю та омепразолу, але не пантопразолу.

Перші клінічні когортні дослідження, проведені в 2009 р., показали, що лікування з одночасним застосуванням клопідогрелю та омепразолу підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. У тому ж році, ґрунтуючись на даних цих досліджень, Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США (Food and Drug Administration) разом з Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency) були змушені заборонити одночасне застосування клопідогрелю та ІПП – омепразолу. Вчені роблять висновки про те, що пантопризол є найбільш ефективним препаратом для запобігання ШКК при призначенні подвійної АТТ.

У 2009 р. на щорічній науковій сесії Американського товариства серцево-судинної ангіографії та інтервенції було

Продовження на стор. 20.

М.Ю. Зак, к.м.н., Придніпровський науковий центр НАН України і МОН України; М.Ю. Книш, Міська клінічна лікарня № 5 м. Суми;
Г.Е. Кузнєцов, Дніпропетровська міська лікарня швидкої медичної допомоги

Проблема гастроінтестинальної безпеки при використанні низьких доз аспірину у пацієнтів із захворюваннями серця і судин

Продовження. Початок на стор. 19.

озвучено таке: застосування у пацієнтів комбінації омепразолу з клопидогрелем порівняно з хворими, які не приймали ІПП, збільшувало ризик виникнення коронарних подій на 50%, у тому числі серцевих нападів і нестабільної стенокардії — на 70%, інсульту й ТІА — на 48%, повторних коронарних подій — на 35%.

Серед усіх ІПП пантопразол має найнижчу афінність до системи цитохрому Р450, оскільки після ініціального метаболізму в цій системі подальша біотрансформація відбувається під впливом сульфотрансферази цитозолу. Цим пояснюється менший потенціал лікарських взаємодій пантопразолу порівняно з таким інших ІПП. Дані багатьох досліджень свідчать про те, що пантопразол, навіть у великих дозах, не впливає на фармакодинамічні ефекти клопидогрелю та не вступає з ним у міжлікарську взаємодію. Зазначені дані дають підставу рекомендувати саме пантопразол для профілактики та лікування ускладнень ШКТ при проведенні АТТ.

До недавнього часу існувала проблема відсутності чітких показань для превентивного застосування ІПП при призначенні аспірину та інших НПЗП. Проведення епідеміологічного аналізу дозволило визначити встановлені та ймовірні фактори ризику розвитку ШКТ-ускладнень при прийомі НПЗП.

Встановлені фактори ризику ШКТ-ускладнень при прийомі НПЗП:

- вік понад 65 років;
- виразкова хвороба в анамнезі;
- застосування високих доз НПЗП;
- прийом низьких доз аспірину одночасно з іншими НПЗП, у тому числі кисликами;
- супутня терапія антикоагулянтами;
- прийом кортикостероїдів.

Таким чином, якщо у пацієнта має місце хоча б один встановлений фактор ризику ШКТ-ускладнень, одночасно з прийомом аспірину рекомендовано призначати ІПП (пантопразол).

Ймовірні чинники ризику появи в пацієнта ерозивно-виразкових уражень ШКТ під час прийому НПЗП:

- тривалий прийом НПЗП;
- диспепсія на тлі прийому НПЗП у минулому;
- наявність Н. pylori;
- куріння.

За наявності у пацієнта ймовірних факторів ризику рішення про доцільність супровідної гастропротекторної терапії лікар приймає індивідуально. Безумовно, таким пацієнтам АСК слід призначати в мінімальних дозах, необхідних для досягнення передбачуваного терапевтичного ефекту, по можливості уникаючи несприятливих взаємодій із препаратами, що здатні збільшити ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ. Згідно з результатами метааналізу Antithrombotic Trialists' Collaboration (АТС; 2002) для профілактики серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смерті) у пацієнтів високого ризику оптимальною дозою АСК є 75-150 мг. Відсутні дані на підтвердження того, що використання певних харчових продуктів (рекомендації запивати молоком, киселем тощо), фітопрепаратів або інших біологічно активних добавок може знизити ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ. З урахуванням рецидивуючого характеру НПЗП-гастропатії та збереження ризику розвитку важких ускладнень з боку ШКТ тривалість прийому ІПП має відповідати тривалості курсу аспірину в низьких дозах.

Лікування аспіриніндукованої гастропатії є важким завданням, оскільки повністю відмінити АТТ найчастіше неможливо. Для лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони використовують стандартні дози ІПП. Зважаючи на зазначені вище аргументи, препаратом вибору може вважатися пантопразол у дозі 40 мг 2 рази на добу протягом 1 міс.

ШКК — найбільш загрозливе для життя ускладнення під час прийому НПЗП. Ускладнення виразки у вигляді перфорації або кровотечі розвиваються у 1-2% хворих, які приймають неселективні НПЗП упродовж 3 міс і у 2-5% пацієнтів, які лікуються протягом 1 року. Для зупинки виразкової кровотечі і профілактики раннього рецидиву не обхідне швидке і потужне пригнічення шлункової кислотопродукції з врахуванням того, що соляна кислота блокує формування тромбу в кратері виразкової кровотечі. У цієї категорії пацієнтів цільовий рівень рН шлунка має бути >6,0 не менше ніж 18 год на добу. Ось чому при загрозі ШКК, наявності множинних ерозій і геморагій, а також у разі вираженого абдомінально-больового

синдрому необхідно застосовувати ін'єкційну форму пантопразолу (Нольпаза) в дозі 80-160 мг/добу протягом 3-5 діб, потім переходити на прийом ІПП усередину в стандартній дозі.

Відзначимо, що деякі науковці в своїх роботах акцентують увагу на необхідності застосування гастроцитопротекторів у таких хворих із метою стимулювання захисних властивостей СОШ. Серед сучасних цитопротекторів дані щодо ефективності в терапії НПЗП гастропатії зафіксовані лише при використанні препаратів вісмуту, сукральфату і ребаміпіду (рівень доказів С).

Клінічний випадок 1

Пацієнтка С., 1950 р.н., із діагнозом: ІХС, кардіосклероз атеросклеротичний, стенокардія ІІ функціонального класу, супровентрикулярна аритмія. Приймала АСК у дозі 150 мг на добу, біспролол 5 мг на добу, розувастатин 10 мг на добу.

Хворіє на хронічний гастрит багато років. Через 10 днів після початку прийому АСК з'явилися болі в епігастрії, які посилювалися після їди. Однак з цього приводу за допомогою до лікаря не зверталася. Через 3 тиж після початку терапії АСК стан пацієнтки різко погіршився: болі посилілися; з'явилися різка слабкість, запаморочення, випорожнення чорного кольору.

У загальному аналізі крові відзначалося зниження рівня Нг до 105 г/л. При проведенні відеогастродуоденоскопії (ГДС) було виявлено численні геморагічні ерозії, ознаки зупиненої капілярної кровотечі (рис. 1). Пацієнту було призначено пантопразол (Нольпазу) у дозі 160 мг на добу № 5 внутрішньовенно крапельно. Потім препарат у дозі 40 мг на добу призначали всередину протягом 30 днів. Терапія Нольпазою забезпечувала адекватний гемостаз, швидке купірування симптомів гастропатії. При контрольній відео-ГДС ознак ерозивного ураження СОШ не знайдено. У подальшому з профілактичною метою Нольпазу призначали в дозі 20 мг на добу. Динамічне спостереження за пацієнткою здійснювали протягом 12 міс. За вказаний період ознак загострення гастроінтестинальної патології не спостерігалось.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Д., 56 років, упродовж 5 років перебуває під наглядом із діагнозом хронічного атрофічного гастриту

ІІ стадії за системою і OLGA. Із приводу ІХС приймає АСК (Кардіомагніл). На тлі прийому АСК у хворого з'явилися ознаки загострення хронічного гастриту: біль в епігастрії, диспепсичні розлади. Під час проведення відео-ГДС у пацієнта на тлі атрофічних змін СОШ відзначено еритоматозні ураження в антральному відділі (рис. 2). При рН-моніторингу у хворого мала місце нормацидність (рН мін. <2,2). Пацієнту призначено Нольпазу у дозі 40 мг на добу протягом 1 міс. Враховуючи наявність у хворого хронічного гастриту, який є чинником ризику гастропатії, йому з превентивною метою призначали Нольпазу в дозі 20 мг на добу. Протягом 1 року негативної динаміки з боку гастроінтестинальної СО не зафіксовано.

З врахуванням накопичених на сьогоднішній день даних щодо зниження ризику розвитку ускладнень, які виникають з боку ШКТ при прийомі АСК, спільне засідання Американського кардіологічного та Американського гастроентерологічного товариств дає такі рекомендації.

1. Використання АСК у комбінації з будь-якими НПЗП, у тому числі ЦОГ-2-селективними, підвищує ризик ШКК і потребує призначення гастропротекторної терапії.

2. Для тривалої терапії з метою профілактики серцево-судинних ускладнень не рекомендується призначати дози АСК >80 мг на добу.

3. З метою зниження ризику рецидиву виразкової кровотечі не рекомендується замінювати АСК на клопидогрель. Крайшою стратегією є комбінування аспірину та ІПП.

4. ІПП є кращими лікарськими засобами для лікування і профілактики НПЗП/АСК-асоційованих шлунково-кишкових ускладнень.

5. Перед початком тривалої АТТ у пацієнтів із виразковою хворобою рекомендовано провести обстеження з метою виявлення інфекції Н. pylori; у разі виявлення — показана ерадикаційна терапія.

6. За наявності розвитку виразкових кровотеч на тлі АТТ рішення про доцільність припинення застосування цих препаратів необхідно приймати в індивідуальному порядку.

7. При тривалій терапії АСК доцільно поєднати застосування гастроцитопротекторних препаратів та ІПП для зниження ризику розвитку геморагічних ускладнень і диспепсії.

Через необхідність довготривалої терапії пантопразолу постає питання вибору ефективного та доступного за ціною препарату. Зважаючи на це, слід звернути увагу на препарат Нольпазу (пантопразол, виробництва компанії KRKA). Синтез та виробництво Нольпази є оригінальними, що захищено патентами. Дослідницька група КРКА отримала Срібну нагороду за інноваційну процедуру синтезу ІПП. Крім того, прийом Нольпази в дозі 20 мг, 40 мг натщесерце та 40 мг після прийому жирної їжі демонструє повну біоеквівалентність оригінальному пантопразолу. З метою профілактики аспіриніндукованого ураження та захисту СОШ доза пантопразолу може становити 20 мг. За наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної ділянки доза Нольпази становить від 40 до 80 мг на добу і може досягати 160 мг на добу.

Список літератури знаходиться в редакції.



Рис. 1. Стан зупиненої кровотечі з гострих геморагічних ерозій слизової оболонки нижньої третини тіла та антрального відділу шлунка



Рис. 2. Атрофічний гастрит. Гострі ерозії слизової оболонки тіла шлунка (А) та антрального відділу (В)



О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, Харьковский национальный медицинский университет, Украинская гастроэнтерологическая ассоциация

В поисках новых возможностей гепатопротекции

Актуальность проблемы заболеваний печени растет во всем мире, что связано с ухудшением экологической обстановки, нездоровым образом жизни населения, гепатотоксичностью многих лекарств. В этиологической структуре доминируют вирусные и алкогольные гепатиты, а также их сочетания, которые составляют до 80% всех причин развития хронических заболеваний печени.



О.Я. Бабак

Рост употребления алкоголя наблюдается во всем мире, особенно в постсоветских странах и США. Ежегодно алкогольная болезнь печени (АБП) становится причиной смерти около 20 тыс. человек; 60% мужчин, злоупотребляющих алкоголем, умирают в возрасте до 50 лет. Патогенетические механизмы АБП связаны с токсичностью этанола и его производных, особенно ацетальдегида. Эти влияния сводятся к стимуляции гиперпродукции провоспалительных цитокинов, усилению аутоиммунных реакций, накоплению избытка липидов и триглицеридов, стимуляции перекисного окисления липидов клеточных мембран и митохондрий, что приводит к повреждению последних, гибели гепатоцитов и компенсаторной активации процессов фиброгенеза в печени.

Этапами АБП являются жировая дистрофия печени, алкогольный стеатогепатит, цирроз и его осложнения. Не стоит забывать, что цирроз также является преморбидным фоном для гепатоцеллюлярной карциномы. На каждом из этапов возможности терапевтического вмешательства и исходы разные: если жировая дистрофия может быть полностью обратимой при отказе от алкоголя и адекватной поддерживающей терапии, то при алкогольном стеатогепатите целями лечения являются стабилизация воспаления, профилактика дальнейшей потери гепатоцитов и перехода в стадию цирроза. При уже развившемся циррозе терапия направлена на поддержание компенсации, приемлемого качества жизни и борьбу с осложнениями — печеночной энцефалопатией и кровотечениями.

Современной реальностью является сочетание АБП с вирусными поражениями печени. Маркеры вирусов гепатита В и С встречаются среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции. Данные доказательной медицины убедительно подтверждают, что прогноз при таком сочетании существенно ухудшается. Употребление алкоголя на фоне вирусного гепатита С (ВГС), даже в дозах до 70 г этанола в неделю, ассоциируется с увеличением вирусной нагрузки (повышением титров РНК вируса гепатита С в крови), активацией фиброза, ростом темпов прогрессирования заболевания (F. Passione et al., 2011; A. Said et al., 2012). В случае присоединения ВГС к алкогольному поражению печени темпы фиброобразования печеночной паренхимы также возрастают (T. Tamai et al., 2008).

Перед клиницистами ежедневно стоит вопрос: можно ли уменьшить или предупредить алкогольное и вирусное поражение печени путем усиления внутренних факторов защиты, особенно когда этиотропная терапия противопоказана или невозможна по другим причинам?

Хорошо известно, что этиотропным лечением АБП на любой стадии является полный отказ от алкоголя. Однако обычно пациенты неохотно информируют об истинных объемах потребления алкоголя, и комплаенс в отношении рекомендации бросить пить остается низким.

Внедрение пегилированных интерферонов и успехи в разработке новых противо-

вирусных препаратов в последние годы произвели переворот в лечении ВГС. Вместе с тем достижению стойкого вирусологического ответа препятствует множество факторов как со стороны самого вируса (генотип 1 наиболее устойчивый), так и со стороны больного (метаболический синдром, жировой гепатоз, холестаз и др.). Противовирусную терапию с интерферонами многие пациенты не переносят из-за побочных эффектов, и ее приходится прекращать. А современные ингибиторы вирусных протеаз в связи с ценой практически недоступны большинству больных. Поэтому частота полного излечения все еще остается неудовлетворительной, сохраняется высокий риск рецидива инфекции. При хроническом гепатите В полная эрадикация вируса достигается редко, сдерживающая терапия ингибиторами протеаз, как правило, проводится пожизненно, поэтому всегда актуален поиск дополнительных возможностей улучшения состояния печени и поддержки ее функций.

Говоря о возможностях гепатопротекции, следует помнить, что практически любой патологический процесс, происходящий в печени, обязательно сопровождается повреждением фосфолипидных мембран гепатоцитов. Лабораторным подтверждением служит цитолитический синдром, который определяется по биохимическим маркерам и наблюдается при клеточных повреждениях различной этиологии. Его гистологической основой являются дистрофия и некроз гепатоцитов. Хотя печень, казалось бы, имеет достаточный резерв гепатоцитов (площадь их клеточных мембран достигает 33 000 м²), ее компенсаторные возможности при хроническом воздействии повреждающих факторов (вирусы, алкоголь, окислительный стресс вследствие избыточного окисления жирных кислот при метаболическом синдроме) рано или поздно исчерпываются.

С целью защиты и улучшения функции гепатоцитов широко применяются разные по происхождению и механизмам действия препараты, условно объединенные в группу гепатопротекторов. На сегодня гепатопротекторами с самой обширной доказательной базой в терапии АБП и вирусных гепатитов являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Фосфолипиды играют универсальную роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом, но их состав и функции существенно нарушаются при заболеваниях, которые сопровождаются окислительным стрессом, в том числе при АБП и вирусных гепатитах. Установлено, что при дефиците полиненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов снижается пластичность мембран, они теряют устойчивость к повреждающим факторам. Кроме того, фосфолипиды необходимы для нормального функционирования других встроенных в мембрану компонентов, таких как ионные насосы, рецепторы и др. В условиях патологического повреждения клеточных мембран обосновано дополнительное поступление в организм фосфолипидов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами.

Оригинальным препаратом ЭФЛ является Эссенциале Н. Действующим компонентом ЭФЛ, получаемых из растительного лецитина, является фосфатидилхолин. Существует семь фракций фосфатидилхолина с разным содержанием жирных кислот. В составе препарата Эссенциале Н преобладает 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолин (DLPC) — до 52%. Столь высокое содержание DLPC отличает Эссенциале Н от других представленных на рынке фосфолипидных препаратов.

Главная особенность полиненасыщенного DLPC — наличие дополнительной линолевой кислоты в первой позиции, что обеспечивает увеличение гибкости и текучести клеточных мембран, активацию мембранозависимых процессов обмена веществ в клетке. За счет поддержания структурной целостности, пластичности и текучести мембран органелл гепатоцитов Эссенциале Н обеспечивает нормальную работу белков-транспортёров, ферментов, катализирующих процессы окисления, клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования. Таким образом, гепатопротекторный эффект ЭФЛ связан с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием.

К настоящему времени опубликованы результаты 203 клинических исследований с участием более 9500 пациентов, а также многоцентрового исследования IV фазы с участием 3453 больных. Из 204 исследований 139 были открытыми контролируемыми, 46 — слепыми, 19 проводились двойным слепым методом. В 149 исследованиях у пациентов с алкогольной и неалкогольной этиологией хронических заболеваний печени использовалось до трех групп критериев для анализа эффективности терапии ЭФЛ: субъективные, клинические, биохимические. В 43 исследованиях использовались четыре группы критериев, в том числе результаты гистологического исследования биоптатов печени. В пяти испытаниях, помимо перечисленных выше критериев, оценивались данные электронной микроскопии. Следует отметить, что все перечисленные исследования проводились с оригинальным препаратом Эссенциале Н (K.-J. Gundermann et al., 2012).

Существуют данные о применении ЭФЛ в комплексной терапии вирусных гепатитов. В обзоре исследований, опубликованном лидером по изучению ЭФЛ — профессором К.-Дж. Гундерманном в 2011 г., упоминается о 1755 пациентах с вирусными гепатитами В и С, которые участвовали в клинических исследованиях ЭФЛ. Показательные результаты европейского многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования по изучению эффективности ЭФЛ в качестве дополнения к препаратам α-интерферона при ВГС. В исследовании приняли участие 32 клинических центра, а общее количество больных ВГС составило 272. В течение первых 24 нед пациенты основной группы получали интерфероновую терапию в комбинации с Эссенциале форте Н,

а контрольной группы — интерфероновую терапию и плацебо. Следующие полгода больные, которые ответили на терапию (отмечено снижение более чем на 50% уровня АЛТ), продолжали получать Эссенциале форте Н или плацебо, но при этом отменялась интерфероновая терапия. Спустя 6 мес после начала лечения в основной группе положительная динамика биохимических показателей крови (снижение уровня АЛТ более чем на 50%) наблюдалась в 71% случаев, а в группе плацебо — в 51% случаев. Такие биохимические показатели сохранялись до 1 года на фоне проводимой терапии в основной группе в 34% случаев, а в контрольной — в 15% случаев (Niederer et al., 1998).

Украинский опыт применения оригинального препарата Эссенциале Н при алкогольных, вирусных и сочетанных поражениях печени подтверждает эффективность данного подхода. В нашем исследовании в результате трехмесячного курса терапии препаратом Эссенциале Н у пациентов с алкогольным жировым гепатозом отмечалось достоверное и существенное уменьшение клинических проявлений и ультразвуковых признаков заболевания, а также биохимических маркеров воспаления.

Необходимо обратить внимание на соблюдение рекомендаций по дозированию и длительности курсового лечения. Эффективная и безопасная терапевтическая доза Эссенциале Н — 1800 мг/сут, оптимальная длительность курса лечения — 6-12 мес. Короткие курсы не гарантируют клинического результата.

Таким образом, поражения печени алкогольной и вирусной этиологии сопровождаются окислительным стрессом гепатоцитов, повреждением и дисфункцией клеточных мембран. В комплексную терапию заболеваний печени целесообразно включать гепатотропные препараты, улучшающие функции органа и способствующие восстановлению его структуры. Новые возможности открываются при использовании эффективного и безопасного препарата на основе ЭФЛ — Эссенциале Н. ЭФЛ оказывают различные положительные биологические эффекты, включаясь в процессы метаболизма, и эти эффекты при заболеваниях печени имеют патогенетическую направленность. При заболеваниях печени эффективность и безопасность ЭФЛ доказаны в многочисленных клинических исследованиях. В некоторых из них на фоне приема препаратов ЭФЛ наблюдались не только положительная клиническая динамика и нормализация биохимических показателей, но и гистологическое улучшение, что указывает на возможный профилактический эффект в отношении прогрессирования стеатогепатоза в стадии фиброза и цирроза печени. И хотя ЭФЛ не являются этиотропной терапией, безусловным их преимуществом является универсальная клиническая применимость мембраностабилизирующего действия.

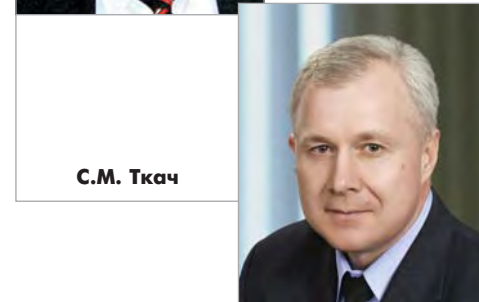
В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Потребление кофе и риск желчнокаменной болезни: критический обзор

Как известно, кофе пьют почти во всех странах мира. Этот напиток стал неотъемлемой частью как восточной, так и западной культур. Люди потребляют кофе в огромном количестве, поскольку он повышает настроение, а также улучшает качество жизни, физическую деятельность, когнитивные способности и метаболизм. Существуют исторические доказательства того, что человечество пьет кофе со времен каменного века.



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

Основным компонентом кофе, в меньшей степени чая, а также некоторых других напитков является кофеин. Важнейшим источником кофеина является кофе в зернах. Содержание кофеина в кофе, чае варьирует в зависимости от сорта и способа приготовления. Даже в стандартном коммерческом продукте кофе может содержаться от менее половины до двойной дозы среднего содержания кофеина.

В современном обществе постоянно ведутся дебаты о том, вреден или полезен кофе. В настоящее время общее мнение сводится к тому, что чрезмерное потребление этого напитка вредно для здоровья, потому что может способствовать возникновению нервозности, раздражительности, тревожности, дрожи, мышечных судорог, головной боли, бессонницы и сердечной аритмии. Потребление кофе может вызывать, по крайней мере косвенно, неприятные гастроинтестинальные побочные эффекты, такие как диспепсия и изжога, а также появление дрожи и головных болей после прекращения его потребления.

Интересно, что потребление кофе или кофеина не всегда вредно, а в ряде случаев может способствовать укреплению здоровья. Кофе имеет много полезных свойств, которые делают его функциональным пищевым продуктом. Главным полезным эффектом кофе, о котором спорят в литературе, является возможная профилактика желчнокаменной болезни (ЖКБ). Однако результаты эпидемиологических исследований, изучающих такую связь, неоднозначны. Перед тем как рассмотреть эти данные, следует вспомнить о влиянии кофе на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Кофе легко всасывается из желудка и тонкой кишки в течение 45 мин и хорошо распространяется по всем тканям организма. Воздействие кофе на ЖКТ нельзя сводить исключительно к воздействию кофеина. В частности, кофе без кофеина может обладать схожим, как и у его кофеинового «двоюродного брата», действием на ЖКТ. Следует также помнить, что существовавшее ранее представление о том, что кофе может способствовать развитию язвенной болезни, было опровергнуто после открытия Н. pylori. Тем не менее некоторые люди испытывают диспепсические симптомы после приема кофе. Есть данные о том, что потребление кофе может ассоциироваться с изжогой и гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Считается, что это явление вызвано не столько слабощелочным рН (примерно 5) кофе, сколько тем, что он способствует повышению секреции гастрина. По-видимому, это связано не только с кофеином, содержащимся в кофе, так как увеличение секреции гастрина было также отмечено при потреблении кофе без кофеина. В одном из исследований прием смеси воды и кофеина (уровень последнего при этом соответствовал таковому в обычном кофе) вызывал рефлюкс не в большей степени, чем прием питьевой водопроводной воды, в то время как кофе с кофеином и без него обуславливали дальнейшее развитие ГЭР.

Проходя через ЖКТ, кофе способствует позывам к дефекации. Исследования показали, что употребление этого напитка способствует моторике толстого кишечника на том же уровне, что и 1000 ккал пищи, на 23% больше, чем кофе без кофеина, и на 60% больше, чем вода.

Авторы ряда исследований предположили, что кофе, как обычный, так и без кофеина, увеличивает высвобождение холецистокинина, стимулирует у людей секрецию поджелудочной железы и сократимость желчного пузыря (ЖП). Установлено также, что потребление данного напитка оказывает протекторные эффекты на

печень, в частности замедляет развитие фиброза печени и снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Считается, что это связано с поступлением в организм не столько кофеина, сколько других биоактивных компонентов, таких как кафестол, кахеол и хлорогеновая кислота. И, наконец, имеют место неоднозначные данные о том, что кофе воздействует на билиарную систему и ЖП. В этом отношении представляется уместным рассмотреть эпидемиологию ЖКБ и попытаться связать ее с уровнем потребления кофе, хотя сделать это крайне сложно, поскольку кофеин содержится и в других продуктах; существует также множество прочих факторов, способствующих развитию ЖКБ.

Наиболее высокий уровень потребления кофе отмечен в скандинавских странах. Так, в Финляндии он достигает 12 кг на человека в год, затем следуют показатели Норвегии, Исландии, Дании, Нидерландов, Швеции (8,2 кг на человека в год). В США уровень потребления кофе почти в половину меньше (4,2 кг на человека в год), тем не менее распространенность ЖКБ такая же, как и в странах Северной Европы (10-20%). В США примерно у 20-25 млн взрослых пациентов имеет место ЖКБ, а ведение таких больных приводит к затратам в размере 6,5-7 млрд долларов в год.

Как известно, основными факторами риска развития ЖКБ являются женский пол, ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, пожилой возраст, генетическая и этническая предрасположенность. В частности, среди населения США этническая принадлежность существенно влияет на вероятность развития ЖКБ. Самая высокая распространенность ЖКБ наблюдается у коренных индейцев Северной и Южной Америки; так, у североамериканских индейцев пима в возрасте старше 30 лет она достигает 73%. У женщин индейцев мапуче из Чили этот показатель составляет 49,4%. Показатели распространенности ЖКБ у лиц европеоидной расы варьируют в диапазоне 10-20%, азиатской — 5-20%. Самые низкие показатели распространенности ЖКБ зарегистрированы у лиц негроидной расы (<5%). У представителей африканских племен банту практически не встречается ЖКБ.

Некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о возможном превентивном эффекте потребления кофе в отношении развития ЖКБ. Так, были проведены два крупнейших проспективных исследования Лейцмана и соавт., в которых принимали участие отдельно мужчины и женщины. В исследовании, проводившемся у мужчин, использовался опросник, с помощью которого отслеживались пищевые и питьевые привычки, индекс массы тела (ИМТ), физическая активность и привычка к курению у более чем 46 тыс. лиц, а также оценивалось наличие ЖКБ на тот промежуток времени. Участники, у которых имела место холецистэктомия в течение 2 лет после начала исследования, а также те, у кого были бессимптомные камни в ЖП, в последующем были исключены. Ультразвуковое исследование ЖП специально не проводилось. Результаты показали, что согласованное потребление кофе в течение длительного времени, а также более высокое потребление кофе (≥4 чашек в день) снижает вероятность развития ЖКБ. Потребление разных напитков на основе кофе (растворимого или заварного) не было статистически значимым в этом отношении. Однако исследование показало, что кофе без кофеина не снижал риск развития ЖКБ. Таким образом, было предположено, что за снижение риска в первую очередь отвечает кофеин. Но как чай, так и прохладительные напитки с содержанием кофеина в этом исследовании не показали

никакого влияния на развитие ЖКБ. По-видимому, это было связано с тем, что в прохладительных напитках и чае, как правило, содержится значительно меньше кофеина, чем в обычном кофе.

В исследовании Лейцмана и соавт., в котором участвовали женщины (более 80 тыс. медсестер в возрасте 34-59 лет), использовались схожие методы. Полученные результаты были аналогичны таковым предыдущего исследования. Тем не менее авторы пришли к выводу о том, что эти результаты могли быть получены не только под воздействием кофеина, но и под влиянием других антиоксидантов, содержащихся в кофе, например кофейной кислоты. Данные других исследований подтвердили идею о том, что содержащиеся в кофе антиоксиданты могут подавлять образование камней в ЖП. В частности, Лихтенберг и соавт. даже утверждали, что перекисное окисление липидов может играть существенную роль в образовании камней в желчном пузыре. Кроме того, исследования, проведенные у лиц после холецистэктомии, показали наличие более высокого уровня окисленных липидов в их ЖП и более низкого уровня ферментов антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы, глутатиона и каталазы.

Следует отметить, что в этом, а также других исследованиях, в которых участвовали большие группы лиц, сопутствующие факторы были достаточно выраженными. Например, Лейцман отмечал, что мужчины, которые потребляют кофе, как правило, имеют более высокую массу тела, больше курят и реже занимаются спортом. Эти факторы обычно увеличивают, а не уменьшают риск развития ЖКБ. Хотя существует возможность, что наличие кофеина в кофе полностью возмещает эти факторы риска, более вероятно то, что свою роль сыграли и другие сопутствующие факторы. С учетом этого любое исследование такого рода значительно более трудно проводимо и объяснимо, поскольку для того, чтобы добиться получения объективных данных, необходимо учитывать как известные, так и неизвестные аспекты. Кроме того, авторы отметили, что их анализ осуществлялся только в отношении симптомной ЖКБ, таким образом, их исследование не может быть обобщено для всех больных ЖКБ.

Вопрос о том, является ли кофе функциональным продуктом питания, в настоящее время продолжает обсуждаться. Многие его полезные физиологические воздействия, такие как улучшение когнитивных способностей, повышение настроения, антиоксидантные свойства, способность снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и риск развития сахарного диабета 2 типа, свидетельствуют о том, что данный напиток действительно может быть функциональным продуктом питания. Интересным является то, что существенно влияют на антиоксидантные свойства кофе может процесс обжарки его зерен. Поскольку кофейные зерна обжариваются продолжительное время, количество фенольных соединений, таких как кофейная и хлорогеновая кислота, уменьшается, а количество продуктов, образующихся при реакции Maillard и обладающих собственной антиоксидантной активностью, увеличивается. Наиболее высоким уровнем антиоксидантной активности обладают среднеобжаренные зерна. Также на общее антиоксидантное свойство кофе оказывает влияние высокая вариабельность в фактических дозировках кофеина в чашке кофе. Обе эти переменные теоретически могут повлиять на результаты многих исследований и вызвать разногласия среди ученых.

Тем не менее в современной литературе существуют и противоположные взгляды. Так, в двух статьях потребление

кофе связывают с повышенным риском ЖКБ. Результаты исследования, в котором принимали участие японские мужчины среднего возраста, свидетельствуют о том, что риск постановки диагноза ЖКБ для тех, кто потреблял кофеин >300 мг/сут, по сравнению с теми, кто его потреблял <100 мг/сут, увеличился (относительный риск — ОР — 2,2; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,3-3,7). Также ОР был выше у лиц, потребляющих кофе ≥ 5 чашек в день, по сравнению с лицами, не употреблявшими кофе (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1-2,8). Авторы японского исследования предположили, что потребление кофе может привести к усилению симптоматики ЖКБ у лиц с ранее диагностированной ЖКБ, что согласуется с данными недавно проведенного исследования, подтвердившими, что кофе стимулирует выработку холецистокинина, который повышает сократимость ЖП и может обострять симптоматику ЖКБ. Авторы также не обнаружили никакой связи между потреблением зеленого чая и развитием ЖКБ, объясняя это заметно меньшим содержанием кофеина в зеленом чае по сравнению с кофе.

В исследовании «Изучение здоровья в Померании» (SHIP), которое проводилось в Северо-Восточной Германии ($n=4202$), была дана количественная оценка потребления кофе в день: 1-2 чашки, 3-4 чашки и ≥ 5 чашек, а наличие ЖКБ фиксировалось как при текущем наличии камней в ЖП, так и при наличии в анамнезе холецистэктомии. Результаты показали повышенный риск ЖКБ только у мужчин, потребляющих кофе от 1 до 4 чашек в день, по сравнению с лицами, совсем не употреблявшими этот напиток. Следует отметить, что такие данные в отношении женщин отсутствуют. Кроме того, значимые результаты были получены при потреблении чая (без указания количества) в качестве фактора риска ЖКБ, опять-таки, только для мужчин. Любопытно, что показатели по чаю перестали быть статистически значимыми, когда были исключены пациенты, у которых была произведена холецистэктомия. Авторы предположили, что это может быть связано с изменениями в привычках питания после холецистэктомии.

Следует также отметить, что, по данным литературы, опубликованной за последние 11 лет, не выявлено статистически значимого влияния потребления кофе на развитие ЖКБ. К такому выводу пришли авторы пяти

из тринадцати имеющихся по этому вопросу статей. Однако во многих из этих исследований влияние потребление кофе на появление камней в ЖП оценивалось на основе опросников без уточнения деталей. Например, оценивая факторы риска образования желчных камней среди населения Саудовской Аравии, о потреблении кофе спрашивали в формате «да» или «нет», не определяя количество или частоту его потребления. Также ограниченные данные о потреблении кофе были очевидны в индийском исследовании, в котором у больных ЖКБ сравнивали потребление чая или кофе без молока с потреблением кофе в чистом виде (ОР 0,81; 95% ДИ 0,34-1,96) или сочетания потребления кофе и чая (ОР 0,69; 95% ДИ 0,3-1,6). Данные четко указывали на явное отсутствие связи.

Еще в одном исследовании пытались проанализировать, почему у датчан примерно в два раза ниже показатели распространенности ЖКБ, чем у их ближайших северонемецких контрагентов. Авторы использовали опросники, подобные тем, которые применялись в исследованиях Лейпцига, чтобы определить причины такого несоответствия. Однако с целью упрощения отчетности и для обеспечения совместимости между датским исследованием и немецким (SHIP) окончательные данные были проанализированы таким образом, что с трудом указывали на избыток или небольшое потребление кофе. Кроме того, потребление кофе было объединено с употреблением алкоголя и курением. Следовательно, данных о потреблении кофе в качестве независимой переменной получено не было. Участники исследования отметили отсутствие подробностей в анкете как ограниченность исследования. В результате сравнения датского и немецкого исследований пришли к заключению, что потребление кофе (наряду с употреблением алкоголя и курением) существенно не влияет на примерно вдвое большую распространенность ЖКБ у жителей Северо-Восточной Германии по сравнению с жителями Дании. Окончательные результаты этого исследования показали, что разница в частоте ЖКБ у населения этих двух стран частично объясняется наличием высокого индекса массы тела, более неблагоприятного липидного профиля, более высокой распространенностью сахарного диабета и более частым использованием оральных контрацептивов в Германии.

Таким образом, совершенно очевидно, что единого мнения в отношении защитного действия кофе или кофеина в отношении ЖКБ пока что нет. Трудности оценки связаны с наличием множества переменных, которые необходимо контролировать, в том числе таких сложных, как точное содержание кофеина в сортах кофе и даже вид самого обычного сорта кофе. Как уже говорилось выше, процесс обжарки зерен может также влиять на антиоксидантные свойства кофейного напитка и, как следствие, иметь любое возможное воздействие на формирование камней в ЖП.

Кроме того, у лиц, потребляющих кофе с кофеином, могут иметь место другие смешанные переменные, которые способствуют повышению или снижению их предрасположенности к развитию камней в ЖП в течение длительного времени, по сравнению с лицами, потребляющими кофе без кофеина. К таким факторам относятся различный ИМТ, частота физических упражнений, частота курения, употребление продуктов с насыщенными жирами и др. Контролировать все эти переменные крайне сложно или даже нереально, поскольку все основные причины развития камней в ЖП еще предстоит уточнить. Таким образом, почти наверняка будут получены некоторые «загрязненные данные», которые могут создавать иллюзию связи (положительной или отрицательной), когда подобная связь может быть обусловленной другим «спутывающим» фактором. Поэтому с целью дальнейшего определения факторов риска в этой области должны быть проведены дополнительные исследования, учитывающие и контролирующие как можно больше смешанных данных.

Тем не менее изучение полного комплекта данных по качеству проведенных исследований дает основания считать, что имеется некоторый перевес доказательств в пользу протекторных свойств кофе и кофеина в отношении ЖКБ, хотя эти данные не являются точными и окончательными. Благоразумным советом на данный момент может послужить умеренное потребление кофе, если отсутствуют неблагоприятные симптомы. О практических рекомендациях по увеличению потребления кофе с целью профилактики ЖКБ говорить пока рано.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись



Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

На какую тему?

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



Особенности течения и терапии кислотозависимых заболеваний в возрастном аспекте

По материалам XVII Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины (16-17 апреля, г. Киев)



**Заведующий кафедрой
внутренней медицины
№ 1 ВГУЗУ «Украин-
ская медицинская сто-
матологическая акаде-
мия» (г. Полтава), док-
тор медицинских наук,
профессор Игорь Ни-
колаевич Скрыпник**
в своей лекции рас-
смотрел возрастные
особенности кисло-

зависимых заболеваний и принципы выбора безопасной терапии.

— Актуальность возрастного аспекта заболеваний органов пищеварения обусловлена в первую очередь постарением населения. По прогнозам американских исследователей, в США к 2020 г. доля лиц в возрасте >65 лет в популяции достигнет 16%, а к 2050 г. — 20% (С.Н. Pab, 2010). В среднем 50% населения планеты инфицировано *Helicobacter pylori*: 20-50% в индустриальных странах и 80% — в развивающихся (D.A. Peura, 2010; A.C. Ford, A.T. Axon, 2010). *H. pylori* является основным патогеном верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека, ассоциированным с кислотозависимыми заболеваниями и рядом других нарушений здоровья. При этом эффективность эрадикации постепенно снижается в связи с адаптацией микроорганизма к антибиотикам, что неизбежно ведет к увеличению нагрузки *H. pylori* и вызываемых им заболеваний в популяции, особенно среди лиц пожилого возраста.

В норме факторам агрессии (*H. pylori*, кислота и ферменты желудочного сока, желчные кислоты) противостоят протекторные механизмы слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, но в пожилом возрасте снижается секреция бикарбонатов, защитных простагландинов, ослабляется барьерная функция эпителия, что повышает риск развития и прогрессирования кислотозависимой патологии.

Лектор отметил некоторые клинические особенности распространенных кислотозависимых заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Так, для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пожилых

пациентов характерны уменьшение выраженности изжоги и преобладание таких проявлений, как анорексия, потеря веса, рвота, дисфагия и анемия. Для язвенной болезни характерно малосимптомное течение («немые язвы»), в том числе при кровотечениях; но при перфорации вероятность летального исхода в пожилом возрасте повышается в 3 раза (D.K. Chow et al., 2004).

К факторам, которые отягощают течение ГЭРБ в пожилом возрасте, относятся: ожирение; нарушения моторики пищевода и желудка; диафрагмальные грыжи пищевода; снижение защитных функций эпителия, секреции слюны; нарушение восприятия эзофагеальной боли; прием лекарств, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Возраст является независимым фактором риска атрофического гастрита. У лиц в возрасте старше 50 лет растет риск как *H. pylori*-ассоциированного, так и нехеликобактерного атрофического гастрита; распространенность этих патологий среди лиц в возрасте 71 года оценивается в 50 и 30% соответственно (Lorano-Monghidoro study, 2013).

По данным метаанализов рандомизированных контролируемых исследований, эффективность стандартной тройной схемы эрадикации *H. pylori* (ингибитор протонной помпы — ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) на сегодня составляет 60 против 90% в середине 90-х годов XX века (M. Gasparetto 2012; D.X. Graham, 2010).

Помимо резистентности *H. pylori* к антибиотикам, эффективность эрадикации уменьшает ряд факторов и заболеваний, которые накапливаются у лиц пожилого возраста популяции. Так, избыточная масса жировой ткани увеличивает объем распределения лекарств, снижая их эффективность. Успешность эрадикации у лиц с ожирением составляет 55% по сравнению с 85,4% у лиц с индексом массы тела <25 кг/м² (L.S. Goodman et al., 2011; M.P. Pai et al., 2007). Сахарный диабет 1 и 2 типа снижает эффективность эрадикации на 30%, что обусловлено развитием диабетической ангиопатии слизистых оболочек ЖКТ и нарушением абсорбции антибиотиков (M. Sargyn, 2003).

Перечисленные факторы стимулируют поиск альтернативных схем и возможностей усиления антихеликобактерной терапии. Квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин в течение 10-14 дней) в настоящее время считается идеальной заменой стандартной тройной терапии, особенно в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (P. Malfertheiner, 2010). К солям висмута чувствительность *H. pylori* остается высокой, кроме того, висмута трикалия дицитрат обладает цитопротекторными свойствами в отношении слизистой желудка.

В проспективном исследовании X. Liang и соавт. (2013) у пациентов с неудачным предыдущим лечением кларитромицином, метронидазолом и фторхинолонами эффективность висмутосодержащих схем квадротерапии составила от 83,8% (с амоксициллином и тетрациклином) до 95,2% (с амоксициллином и фуразолидоном).

Развитие хронического гастрита типа С в настоящее время меньше связано с резекционными операциями на желудке и ваготомией, а чаще обусловлено дисфункцией пилорического отдела желудка, последствиями холецистэктомии и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Распространенность гастрита типа С также растет в старших возрастных группах (средний возраст больных — 66 лет). Причиной НПВП-гастропатий является ингибирующее влияние препаратов данного класса на циклооксигеназу 1 типа (ЦОГ-1), которая катализирует синтез защитных простагландинов слизистой оболочки желудка. При дуоденогастральном рефлюксе основными повреждающими факторами становятся желчные кислоты и лизолецитин, которые вызывают сольubilизацию липидов мембран эпителиоцитов.

Для лечения гастрита типа С, в зависимости от его этиологии и доминирующих симптомов, применяются невисмутающие антациды, сукральфат или альгинаты, урсодиолевая кислота (УДХК), прокинетики; при НПВП-ассоциированном гастрите — ИПП и блокаторы гистаминовых рецепторов H₂. Если планируется длительный прием

НПВП или ацетилсалициловой кислоты (для профилактики сердечно-сосудистых событий), следует выполнить диагностический тест на хеликобактерную инфекцию и при ее обнаружении провести эрадикацию.

Механизм действия препаратов УДХК при рефлюкс-гастрите связан с вытеснением токсичных гидрофобных желчных кислот из состава желчи, в результате чего рефлюктат становится менее агрессивным по отношению к слизистым оболочкам желудка и пищевода.

Из прокинетиков наиболее обоснован выбор антагониста периферических дофаминовых рецепторов домперидона (оригинальный препарат Мотилиум). В отличие от метоклопрамида, домперидон действует только на D₂-рецепторы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому намного реже вызывает системные побочные эффекты. Домперидон повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, гладкомышечного слоя желудка, нормализует антроудоденальную перистальтику, ускоряя таким образом опорожнение желудка. Кроме того, домперидон оказывает выраженное противорвотное действие, которое связано с гастрокинетическим эффектом и подавлением активности хеморецепторов триггерных зон, расположенных вне гематоэнцефалического барьера на дне четвертого желудочка головного мозга.

Благодаря комплексной нормализации моторики пищевода и желудка препарат Мотилиум эффективно устраняет симптомы диспепсии, его можно применять для облегчения симптомов тошноты и рвоты в течение первых 48 ч (до обращения к врачу).

Лектор напомнил некоторые характеристики фармакокинетики и принципы безопасного применения домперидона у пациентов пожилого возраста. Максимальная концентрация домперидона в плазме крови наблюдается через 60 мин после приема; на 91-93% препарат связывается с белками плазмы, быстро и экстенсивно метаболизируется в печени с участием фермента системы цитохрома CYP3A4. В связи с этим не рекомендуется назначать домперидон одновременно с ингибиторами CYP3A4, такими как макролидные антибиотики, антиаритмический препарат амиодарон, антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил) и др. (репрезентативный перечень нежелательных лекарственных взаимодействий приводится в инструкции к препарату Мотилиум).

Антацидные и антисекреторные препараты не следует принимать одновременно с препаратом Мотилиум, поскольку они уменьшают биодоступность домперидона. Последний рекомендуется принимать за 15-30 мин до еды, а антациды — через 40-60 мин после еды.

Компания-производитель препарата Мотилиум внимательно относится к вопросам безопасности. В новую инструкцию по применению препарата Мотилиум внесено ограничение максимальной суточной дозы — 30 мг вместо 30-40 мг. Это связано с риском желудочковых аритмий, который в исследованиях повышался у пациентов в возрасте >60 лет, принимавших более 30 мг препарата в сутки. Также было показано, что риск фатальных аритмий повышается при сопутствующем приеме препаратов, которые удлиняют интервал QT: азольных противогрибковых средств (флуконазола, кетоконазола), амиодарона, макролидных антибиотиков.

Таким образом, для пациентов пожилого возраста характерно накопление факторов, отягощающих течение кислотозависимых заболеваний и ограничивающих выбор фармакотерапии. Соблюдение принципов безопасности при назначении лечения становится решающим фактором успеха.

МОТИЛИУМ® – БЫСТРАЯ ПОМОЩЬ ВАШЕМУ ЖЕЛУДКУ*

■ Длительный опыт клинического применения – более 30 лет более чем в 100 странах мира**

■ Страна производитель: Франция

■ Препарат выбора для лечения пациентов с симптомами диспепсии***

■ Препарат для лечения гастритов с нарушением моторики****



- ✓ Увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений
- ✓ Повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода
- ✓ Ускоряет опорожнение желудка*****

*Под быстрым действием подразумевается действие препарата примерно через 60 мин согласно инструкции

**Препарат выпущен на рынок в 1979 г. http://en.wikipedia.org/wiki/Janssen_Pharmaceutica

***Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская О.К., Труханов А.С. Обследование и лечение больных с синдромом диспепсии / Методическое пособие, М., 2001г.

****Репорт С.И. Гастриты, Пособие для врачей, Москва 2010 г. Материалы могут быть предоставлены по запросу

*****Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Мотилиум®

Препарат МОТИЛИУМ®. Состав лекарственного средства: действующее вещество – домперидон. 1 таблетка содержит домперидона 10 мг; вспомогательные вещества: ядро таблетки: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, прежелатинизированный, повидон, магния стеарат, масло хлопковое гидрогенизированное, натрия лаурилсульфат; пленочная оболочка: гипромеллоза, натрия лаурилсульфат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания: для облегчения симптомов тошноты и рвоты, которые продолжаются менее 48 часов. Побочные эффекты: аллергические реакции, повышение уровня пролактина, нервность, раздражительность, возбуждение, депрессия, бессонница, головноекружение, отек, нарушение частоты и ритма сердечных сокращений, удлинение интервала QT, внезапная сердечная смерть, гастроинтестинальные расстройства, зуд, сыпь, галакторея, увеличение молочных желез / гинекомастия, выделения из молочных желез, аменорея, боль в области молочных желез, нарушение лактации, нерегулярный менструальный цикл, боль в ногах, задержка мочи, конъюнктивит, стоматит. Категории отпуска: без рецепта. Р.С. МОЗ Украины № 114/10/190/01/01 от 08.11.2010 до 08.11.2015. Для получения более детальной информации используйте полную инструкцию для медицинского применения или обращайтесь в ООО «Джонсон и Джонсон Украина» в Украине: 02152, Киев, пр. П. Тычины, 18. Тел.: +38 (044) 498-08-88. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



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

Эволюция кислотоснижающей терапии: от антацидов до стереоизомеров ингибиторов протонной помпы с модифицированным высвобождением

Чрезвычайно большое значение для понимания как этиологической, так и патогенетической роли различных факторов в возникновении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) имело обнаружение явления желудочной секреции. Многие исследователи считают, что начало изучению особенностей кислотообразования в желудке положено военным врачом У. Бьюмонтом, который утром 6 июня 1822 года начал лечить открытую рану живота у сержанта А. Мартина, раненного индейцами в Канаде. Поскольку пациент остался жив и у него сформировался желудочный свищ, у У. Бьюмонта появилась уникальная возможность на протяжении длительного времени наблюдать за работой желудка, взаимосвязью между желудочной секрецией, пищеварением, эмоциональным статусом и частично моторной активностью.

Первый научный доклад о наличии хлористоводородной кислоты в желудке был сделан выдающимся врачом У. Праутом в 1823 году, в связи с чем именно он считается первооткрывателем желудочной секреции. Однако только через 70 лет, в 1893 году, итальянский гистолог К. Гольджи установил, что источником секреции хлористоводородной кислоты в желудке является париетальная клетка.

В конце XIX века Д. Броуди выявил, что одну из ведущих ролей в секреции кислоты играет блуждающий нерв, а И.П. Павлов в начале XX века блестяще доказал это в ходе экспериментов, за что и получил Нобелевскую премию. Последующие исследования в данной области позволили открыть в 1920-х годах 3 основных стимулятора секреции HCl — ацетилхолин, гистамин и гастрин, хотя их роль в стимуляции париетальной клетки была установлена только спустя 50 лет, после открытия H₂-рецепторов гистамина. Открытие гастрина Д. Эдкинсом и установление роли гистамина Г. Дэйлом инициировали научное исследование регуляции секреции кислоты в желудке и привели к научному прорыву в понимании патогенетической основы КЗЗ и их последующего лечения. Этот прорыв заключался в идентификации клеточных регуляторов секреции кислоты и последующей разработке принципиально новых фармакотерапевтических препаратов — H₂-гистаминоблокаторов (H₂-ГБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые позволяли проводить эффективное и безопасное лечение КЗЗ.

Ниже в историческом аспекте представлены основные вехи эволюции антисекреторной терапии кислотозависимых расстройств, которая впервые начала применяться еще много столетий назад (табл. 1).



Антациды

Антациды были исторической основой лечения кислотозависимой патологии, в первую очередь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). На протяжении многих столетий, еще с античных времен, множество пациентов эмпирически принимали антациды по поводу изжоги или диспепсических симптомов, точно не зная механизм их действия. Плиний описывал используемую в Древнем Риме для лечения диспепсии и изжоги пудру из кораллов, обладающую антацидными свойствами. Механизм действия антацидов был установлен только в прошлом столетии. Оказалось, что все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки, взаимодействуя с соляной кислотой желудочного сока, что приводит к ее нейтрализации. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую желудка уменьшается, внутрижелудочный уровень pH повышается до 4–5, что сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов.

Антациды прошли испытание временем и до сегодняшнего дня достаточно широко используются в лечении легких и средней степени тяжести кислотозависимых расстройств. Широкий диапазон клинического применения антацидов объясняется особенностями их действия, такими как нейтрализация и связывание хлористоводородной кислоты; инактивирование пепсина; торможение обратной диффузии водородных ионов; адсорбция желчных кислот; нормализация моторно-эвакуаторных расстройств за счет более быстрого

Таблица 1. Этапы эволюции кислотоснижающей терапии	
Вид лечения	Первое применение
Антациды	Античная эпоха
Экстракт белладонны	XVI век
Альгинаты	1960 г.
H ₂ -гистаминоблокаторы: Циметидин Ранитидин и др.	1976 г. (Нобелевская премия) 1981–1986 гг.
Классические ИПП отсроченного высвобождения: Омепразол Лансопризол Пантопризол Рабепразол	1988 г. 1992 г. 1994 г. 1996 г.
Стереоизомеры ИПП: Эзомепразол	2000 г. (Нобелевская премия)
ИПП немедленного высвобождения: Омепразол + гидрокарбонат натрия	2005 г.
Изомеры ИПП с модифицированным высвобождением: Декслансопризол (Дексилант)	2009 г.
K ⁺ -конкурентные блокаторы HCl: Вонопризан	2014 г.

открытия привратника и выброса в полость двенадцатиперстной кишки желудочного содержимого, что уменьшает внутрижелудочное и внутридвенадцатиперстной кишки давление; гастроцитопротекторное действие за счет стимуляции продукции простагландинов и слизиобразования; вяжущий и обволакивающий эффект.

Основным недостатком антацидов является то, что для достижения язвозаживляющего эффекта необходим их частый прием, который сопровождается развитием побочных эффектов (чаще всего расстройств стула), а также нежелательными лекарственными взаимодействиями с другими препаратами.

Присущие антацидам недостатки и синтез новых антисекреторных препаратов, обладающих точным фармакологическим действием, отодвинули их на второй план. Поэтому в настоящее время антациды рассматриваются только как средства вспомогательной терапии КЗЗ. Основными показаниями для их применения в настоящее время являются ГЭРБ и функциональная диспепсия, а также КЗЗ у беременных.



Альгинаты

В конце 50-х годов прошлого века в Швейцарии началось пристальное изучение лечебных свойств альгинатов, которые до этого уже широко использовались в косметологии и пищевой промышленности. С 1960 года и до настоящего времени альгинат натрия применяется в качестве средства для купирования изжоги и лечения легких случаев ГЭРБ.



Холинолитики

Экстракт белладонны, содержащий атропин и гиосцин, для лечения болей в животе используют начиная с XVI века. Следует отметить, что долгое время экстракт белладонны применялся не только с лечебной,



С.М. Ткач

но и с косметической целью. Вплоть до 1972 года, когда впервые был получен циметидин, экстракт белладонны и атропин были единственными препаратами, снижающими секрецию хлористоводородной кислоты и широко используемыми в лечении пептических язв и изжоги.

Лечебное действие холинолитиков в первую очередь связано с торможением повышенной деятельности секреторного аппарата желудка, а также устранением сопутствующих двигательных расстройств гастродуоденальной зоны, в особенности усиленных сокращений и спазмов ее мускулатуры (так называемая фармакологическая ваготомия).

К сожалению, терапевтическое применение препаратов этой группы было ограничено по причине их многочисленных клинически значимых побочных эффектов, таких как сухость во рту, жажда, нарушение аккомодации, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль, светобоязнь, острая задержка мочи у больных с сопутствующей аденомой простаты. Кроме того, для препаратов этой группы характерен широкий перечень нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами.



H₂-гистаминоблокаторы

В 1972 году английский ученый Д. Блэк, работая в лаборатории фирмы «Смит, Кляйн и Френч», сделал еще одно выдающееся открытие, которое привело к первому революционному перевороту в терапии КЗЗ. Протестировав в течение 8 лет около 700 уже известных антигистаминных препаратов, ученый обнаружил, что буринамид, имеющий такое же, как у гистамина, имидазольное кольцо, но более длинную цепочку, способен существенно уменьшать стимулирующие эффекты гистамина на желудочную секрецию и снижать кислотность. Д. Блэк установил, что буринамид воздействует на специфические рецепторы, которые и назвал H₂-рецепторами гистамина. В ходе дальнейших исследований был синтезирован первый H₂-гистаминоблокатор — циметидин, который в последующие 15 лет стал основным средством для лечения пептических язв и других кислотозависимых состояний, а также позволил практически полностью отказаться от плановой хирургической терапии неосложненных пептических язв. Это открытие считается одним из крупнейших достижений медицины XX века, за которое в 1988 году первооткрывателю циметидина Д. Блэку была присуждена Нобелевская премия.

Впоследствии были синтезированы несколько поколений H₂-гистаминоблокаторов, каждый из новых препаратов данной группы в чем-то превосходил предыдущие. В настоящее время наиболее эффективный препарат 1970-х годов — циметидин — уже не применяется, а предпочтение отдается препаратам новых поколений с пролонгированным действием и намного менее выраженными побочными свойствами — ранитидину

Продолжение на стр. 26.

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

Эволюция кислотоснижающей терапии: от антацидов до стереоизомеров ингибиторов протонной помпы с модифицированным высвобождением

Продолжение. Начало на стр. 25.

и фамотидину. На протяжении почти 15 лет эти препараты являлись золотым стандартом в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний.

Тем не менее H_2 -гистаминоблокаторы не были лишены определенных существенных недостатков. В частности, они ингибировали преимущественно базальную и ночную секрецию (прием 2 раза в сутки обеспечивал снижение секреции HCl только на 50-60%), около 15-20% больных были резистентны к лечению, для них были характерны быстрое развитие толерантности и потеря антисекреторного эффекта, а также синдром отмены и частые рецидивы после лечения даже на фоне поддерживающей терапии. Кроме того, препаратам данной группы была свойственна достаточно высокая частота побочных эффектов, ограничивающих возможность длительного приема.



Ингибиторы протонной помпы

Параллельно с синтезом и изучением действия H_2 -гистаминоблокаторов другая группа ученых (А. Ганзер, Д. Закс, Е. Феллениус) исследовала основной фермент, ответственный за конечный этап кислотообразования, — H^+/K^+ -АТФазу, открытую в 1960-х годах Forte и соавт. и получившую название протонной помпы. На протяжении 1973-1986 гг. эти ученые занимались изучением путей регуляции работы протонной помпы и поиском химических веществ, способных ее блокировать. Эта работа успешно завершилась синтезом принципиально нового класса препаратов, способных блокировать внутриклеточный фермент, — ИПП. Первыми ИПП стали синтезированные соответственно в 1976 и 1979 гг. тимопразол и омепразол. Однако потребовалось почти 10 лет многочисленных контролируемых многоцентровых испытаний, чтобы омепразол — первый ИПП, нашедший широчайшее применение в клинической практике, вытеснивший H_2 -гистаминоблокаторы и ставший золотым стандартом лечения кислотозависимых заболеваний, — был официально представлен и рекомендован для широкого использования в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме.

После этого наиболее эффективные препараты 1980-х годов — H_2 -гистаминоблокаторы — начали постепенно отходить на второй план, поскольку ведущие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний заняли ИПП. Начало и середине 1990-х годов можно смело считать эпохой расцвета антисекреторной монотерапии КЗЗ, которая вплоть до настоящего времени является основной стратегией их лечения. Результаты, полученные при терапии ИПП, дали все основания всемирно известному гастроэнтерологу I. Modlin в 1995 году заявить о том, что «Гистамин — это уже воспоминание о прошлом, а протонная помпа — это понимание настоящего».

Эффективность омепразола и других ИПП была доказана в многочисленных строго контролируемых мультицентровых исследованиях с участием десятков и сотен тысяч больных. Это очень эффективные, хорошо переносящиеся антисекреторные препараты, блокирующие финальную фазу секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки. ИПП, являющиеся наиболее сильными кислотоснижающими агентами, были внедрены в клиническую практику более 25 лет назад и на сегодняшний день лидируют по частоте назначений в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП занимают одно из первых мест среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Сегодня их применяют приблизительно 5% населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 млрд долларов США.

Классические ИПП отсроченного высвобождения (омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол) используют в лечении нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: ГЭРБ, пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неисследованной диспепсии, синдрома Золлингера-Эллисона и других более редких

кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* и применяются для профилактики и лечения НПВП-гастропатий, а также для снижения всасывания железа при гемохроматозе. Ввиду своей высокой доказанной эффективности и безопасности некоторые ИПП уже перешли в разряд безрецептурных препаратов.

Условно классические ИПП подразделяют на препараты I и II поколения (табл. 2). К ИПП I поколения относят омепразол и лансопразол, к препаратам II поколения — пантопразол и рабепразол. Хотя по конечному кислотоснижающему эффекту при КЗЗ все ИПП примерно сопоставимы, существенным недостатком препаратов I поколения является зависимость их эффективности от генетического полиморфизма печеночного изофермента CYP2C19, участвующего в их метаболизме, а также повышенный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий при их одновременном применении с некоторыми другими препаратами, также метаболизирующимися изоферментами печеночной системы цитохрома P450.

У так называемых «быстрых» метаболитов плазменные концентрации омепразола и лансопразола могут отмечаться на уровне ниже оптимальных и, соответственно, их антисекреторный эффект и клиническая эффективность при лечении КЗЗ существенно ниже, чем у пациентов, которых принято считать «медленными» и «промежуточными» метаболитами, у которых активность гидроксилазы CYP2C19 снижена, а концентрация ИПП в плазме крови и их клиническая эффективность выше. В связи с этим стандартные рекомендованные дозы омепразола и лансопразола не всегда обеспечивают необходимый уровень подавления секреции кислоты у «быстрых» метаболитов, которые составляют большинство популяции. Поэтому в данной группе пациентов, возможно, необходимо повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, например, ИПП II поколения или стереоизомеры ИПП.

Кроме того, ИПП I поколения могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования изоферментов цитохрома P450, в результате чего могут наблюдаться нежелательные лекарственные взаимодействия. Это особенно важно учитывать при ведении пациентов, являющихся «медленными» и «промежуточными» метаболитами, которые принимают препараты с узким терапевтическим окном. В таких случаях генетически обусловленная сниженная активность гидроксилазы CYP2C19 может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению картины крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям. Помимо ИПП I поколения, клинически значимыми субстратами CYP2C19 считаются следующие группы препаратов: антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флунитразепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и кариспродол). К еще более

важным субстратами CYP2C19 относятся также определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также некоторые другие лекарственные средства, например пропранолол, варфарин и клопидогрель.

С учетом этого недостатка омепразола и лансопразола в середине 1990-х годов в Германии и Бельгии были синтезированы ИПП II поколения (соответственно, пантопразол и рабепразол), которые в меньшей степени зависели от генетического полиморфизма CYP2C19, обладали более выраженным и быстрым антисекреторным эффектом, вызывали меньшее количество межлекарственных взаимодействий и были более безопасными.

Стереоизомеры ИПП

Еще одним принципиально новым этапом в лечении кислотозависимой патологии стал синтез, изучение особенностей метаболизма, клинической эффективности и безопасности эзомепразола, являющегося первым оптическим стереоизомером среди ИПП. За технологию создания эзомепразола в 2000 году была присуждена Нобелевская премия по химии. Являясь левовращающим стереоизомером омепразола, эзомепразол продемонстрировал более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью за счет самостоятельного ингибирующего действия на CYP2C19. Поскольку меньшее количество S-изомера подвергается клиренсу после воздействия изофермента CYP2C19, возникающий в результате этого рост показателя плазменной концентрации для эзомепразола обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем при приеме других ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагается, что эзомепразол преобразует фенотип «быстрого» метаболитора в фенотип «медленного» метаболитора. Поэтому считается, что контроль кислотности желудочного сока на фоне приема эзомепразола более предсказуемый, выраженный и стабильный. Таким образом, по сравнению со своими предшественниками эзомепразол имеет улучшенные свойства: после приема внутрь он быстрее и лучше усваивается, выделяет большее количество активного вещества, блокирующего выработку кислоты, действует более длительно, при краткосрочном применении практически не вызывает каких-либо существенных побочных эффектов.

ИПП немедленного высвобождения

Подавляющее большинство доступных в настоящее время пероральных ИПП имеют различные кишечнорастворимые покрытия (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой, таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, необходимые для защиты кислотоустойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке). Вследствие этого они имеют потенциальные недостатки в отношении задержки абсорбции препарата, в связи с чем получили название ИПП отсроченного высвобождения. Несколько лет назад были впервые разработаны формы ИПП с немедленным высвобождением, которые состоят из чистого порошка омепразола с кишечнонерастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) в сочетании с натрия бикарбонатом, демонстрирующие лучшую фармакокинетику и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами отсроченного высвобождения. Антисекреторный эффект омепразола немедленного высвобождения более быстрый и продолжительный, чем наблюдаемый у классического омепразола отсроченного высвобождения.

Изомерные формы ИПП с модифицированным пролонгированным высвобождением

Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения кислотозависимой патологии, у некоторых пациентов отсутствует адекватный терапевтический ответ на применение их стандартных доз. Несмотря на значительное усовершенствование антисекреторной терапии за последние 30 лет, все же до настоящего времени ее эффективность не полностью удовлетворяет клиницистов, особенно в лечении больных с изжогой и ГЭРБ, когда желательно использовать препараты с быстрым началом действия и устойчивым антисекреторным эффектом. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после приема первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а примерно половину больных симптомы продолжают беспокоить после трех дней терапии стандартными

Таблица 2. Современная классификация ИПП

- Традиционные ИПП I поколения - Омепразол, лансопразол
- Традиционные ИПП II поколения - Пантопразол, рабепразол
ИПП немедленного высвобождения (омепразол + гидрокарбонат натрия)
Комбинированные препараты: ИПП+H_2-ГБ
Новые бензимидазольные и небензимидазольные ИПП (илапразол, тенатопразол)
- Изомерные формы ИПП - Эзомепразол
- Изомерные формы ИПП с модифицированным двухфазным пролонгированным высвобождением - Декслансопразол (Дексилант)
K^+-конкурентные блокаторы кислоты (вонопразан)

дозами ІПП. Подсчитано, что около 40% пациентов не удовлетворены результатами терапии ГЭРБ с помощью ІПП (AGA GERD Patient Study, 2008). Несмотря на то что большинство ІПП назначают 1 раз в сутки, значительная часть больных принимают эти препараты 2 раза в сутки. Многие пациенты, получающие терапию ІПП, продолжают испытывать изжогу и дополняют назначенные им ІПП другими препаратами, чаще всего антацидами. Невзирая на клиническую эффективность, доступные в наше время ІПП при однократном приеме не обеспечивают адекватного контроля внутрижелудочной кислотности на протяжении суток у значительной части как здоровых лиц, так и пациентов с ГЭРБ, у которых степень облегчения симптомов остается субоптимальной. Поэтому важной проблемой у больных ГЭРБ по-прежнему является ночной кислотный прорыв, и помимо того, что данный феномен обуславливает развитие симптоматики, он также вносит вклад в развитие эрозивного эзофагита.

Во многом недостаточный эффект классических ІПП связан с особенностями их действия и физиологии протонных помп париетальной клетки. Как известно, ІПП ингибируют секрецию соляной кислоты путем ковалентного связывания только с активными протонными помпами. Для их активации необходим прием пищи, поэтому оптимальное ингибирование кислотной продукции требует приема ІПП натощак, примерно за 30 мин до еды (G. Sachs, 2003; J.G. Hattlebakk et al., 2000). Однако при этом после приема 1 дозы традиционных ІПП могут быть блокированы только 70-80% протонных помп, в то время как около 25% от их общего количества остаются неактивными (G. Sachs et al., 2006; R.H. Hunt, 2006; P.O. Katz et al., 2006). В связи с этим примерно 20-30% протонных помп после приема стандартных доз традиционных ІПП не блокируются, к тому же около 25% протонных помп ежедневно регенерируют, обеспечивая новую кислотную продукцию. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибированными, восстановленными или новыми протонными помпами, что, в свою очередь, является одной из основных причин отсутствия 24-часового контроля кислотности при приеме стандартных доз традиционных ІПП 1 раз в сутки (T. Hershcovici et al., 2011).

В связи с этим в последние годы для повышения эффективности ІПП разрабатывались новые формы существующих препаратов и новые соединения. Кроме того, важной стратегией повышения эффективности ІПП стало создание новых форм с модифицированным высвобождением, которые полезны для потенциального подавления секреции кислоты в течение более длительного периода ввиду их контролируемого высвобождения. Эта стратегия в настоящее время принята многими гастроэнтерологическими ассоциациями, которые при сотрудничестве с фармацевтическими компаниями разрабатывают новые формы ІПП с замедленным и контролируемым высвобождением.

Данная стратегия впервые была успешно реализована компанией Takeda при разработке препарата, содержащего правовращающий изомер лансопризола, — декслансопризол в форме капсул с модифицированным высвобождением, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2009 году и в настоящее время зарегистрирован во многих странах мира (в том числе и в Украине) под торговой маркой Дексилант. Сам по себе правовращающий изомер лансопризола имеет более медленный клиренс и, соответственно, более высокие концентрации в плазме крови, чем левовращающий изомер. Кроме того, на сегодняшний день Дексилант является первым и единственным ІПП с механизмом двухфазного высвобождения. Такой механизм разработан специально для продления периода, когда препарат находится в крови в эффективных концентрациях, что позволяет ингибировать большее количество протонных помп и тем самым круглосуточно контролировать симптомы ГЭРБ при приеме 1 раз в сутки (B.W. Behm, D.A. Peura, 2011). Его особенностью является то, что каждая капсула Дексиланта содержит 2 типа гранул в кишечнорастворимых оболочках, растворяющихся при разном уровне pH. Гранулы 1-го типа содержат 25% дозы и растворяются в проксимальном отделе тонкой кишки при pH 5,5 в течение 1-2 ч после приема препарата, в то время как гранулы 2-го типа содержат 75% дозы, растворяются в более дистальных отделах кишки при pH 6,75 и обеспечивают второе высвобождение через 4-5 ч после приема препарата (D.A. Peura et al., 2013).

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики Дексиланта продемонстрировали, что его временной профиль характеризуется двумя различными пиками плазменной концентрации, наступающими соответственно через 1-2 и 4-5 ч после приема, а при 24-часовом интрагастральном pH-мониторинге было зафиксировано более длительное подавление секреции различными дозами препарата, чем при применении лансопризола (M. Vakily et al., 2009). В сравнительных исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что после приема одной дозы средняя концентрация активного препарата декслансопризола поддерживалась на протяжении достоверно более длительного периода, чем эзомеппризола, и напрямую коррелировала с более длительным поддержанием интрагастрального pH >4 в сравнении с эзомеппризолом, что согласно правилу Белла создает благоприятные условия для заживления эрозий пищевода (L. Allen et al., 2010; M. Kukulka et al., 2011).

Интересен также тот момент, что в отличие от классических ІПП технология двухфазного высвобождения лекарственного вещества обеспечивает возможность принимать Дексилант в любое время суток и независимо от приема пищи. Так, средние значения pH желудочного содержимого у 48 здоровых добровольцев после ежедневного применения декслансопризола в разное время суток не имели каких-либо различий в зависимости от времени приема препарата (утром, днем или вечером) и в зависимости от приема пищи (натощак, за 5-30 мин до завтрака, после завтрака и т.д.) (R.D. Lee et al., 2009).

Согласно результатам рандомизированных клинических исследований обе дозировки декслансопризола (30 и 60 мг) имели преимущество над стандартными формами лансопризола при заживлении эрозивных эзофагитов любой степени тяжести (P. Sharma et al., 2008). В исследовании D.C. Metz и соавт. (2009) была продемонстрирована более высокая эффективность 30 и 60 мг декслансопризола по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешения изжоги (пациенты не испытывали изжогу на протяжении более 96% периода наблюдения) в течение 6-месячного курса поддерживающей терапии. Дексилант в дозе 30 мг был высокоэффективным в лечении ночных изжоги и расстройств сна, связанных с ГЭРБ (R. Fass, 2011). На сегодняшний день Дексилант является единственным ІПП с двухфазным высвобождением, который обеспечивает эффективный контроль симптомов ГЭРБ в течение суток при приеме 1 раз в день.

Таким образом, Дексилант, который был одобрен FDA, является модифицированным изомером ІПП с двухфазным высвобождением, предназначенным для длительного подавления выработки соляной кислоты в желудке. Указанная система двухфазного высвобождения обеспечивает более длительное подавление секреции кислоты по сравнению с лансопризолом и эзомеппризолом. Дексилант выпускается в капсулах по 30 мг и 60 мг для перорального применения один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Основными показаниями для назначения Дексиланта являются симптоматическая терапия неэрозивной ГЭРБ (30 мг 1 раз в сутки до 4 недель), терапия рефлюкс-эзофагитов любой степени тяжести (60 мг 1 раз в сутки до 8 недель) и поддерживающая терапия рефлюкс-эзофагитов (30 мг 1 раз в сутки до 6 мес). Профиль безопасности и переносимости Дексиланта сопоставим с таковым лансопризола.

Новые бензимидазоловые и небензимидазоловые ІПП

С момента открытия омеппризола и других традиционных ІПП было синтезировано несколько новых ІПП, большинство из которых еще проходят доклинические или клинические испытания. Так, илапризол является бензимидазоловым соединением, синтезированным в Южной Корее. Его антисекреторная активность в два-три раза превосходит таковую омеппризола, а период полураспада в два-три раза длиннее. Несмотря на то что препарат уже поступил на рынок в Южной Корее, в других странах продолжают его клинические исследования.

Тенатопразол (TU-199) был разработан компанией Mitsubishi Pharma в Японии и в настоящее время находится в процессе активной разработки компанией SIDEM (Франция). В отличие от остальных ІПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфинометиловой цепью, то есть он представляет собой

новую химическую единицу. Фармакокинетические исследования подтвердили и расширили предыдущие данные, продемонстрировав большую продолжительность подавления кислотопродукции при использовании тенатопразола. Результаты фармакодинамических исследований с изменением дозы препарата (30, 60 и 90 мг/сут) свидетельствуют о том, что на фоне приема всех доз S-тенатопразола натрия отмечалось достижение значительно более высокого среднего pH через 5 дней по сравнению с применением эзомеппризола в дозе 40 мг/сут. Препарат обеспечивал значительно более полное и длительное, а также дозозависимое подавление кислотопродукции, чем эзомеппризол, на протяжении как дневного, так и ночного периодов. Таким образом, S-тенатопразол натрия представляется перспективным ІПП для лечения кислотозависимых заболеваний, обладая потенциалом для решения проблемы неудовлетворенных клинических потребностей.

K⁺-конкурентные блокаторы кислоты (ККБК)

Еще одним поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, стали ІПП, которые являются K⁺-конкурентными ингибиторами АТФазы. Если ІПП обладают уникальным механизмом действия, основанным на их химических свойствах, то антагонисты кислотной помпы имеют структурное сходство с их целью — K⁺-связывающей областью H⁺/K⁺-АТФазы. ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями pK_a и остаются стабильными при низком значении pH. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с pK_a = 6,0 теоретически будет в 100 тыс. раз выше в канальцах париетальных клеток (при pH 1,0), чем в плазме (при pH 7,4). При попадании в кислую среду ККБК немедленно протонируются, в такой форме связываются и ингибируют фермент. Это означает, что данные агенты способствуют более быстрому и выраженному подавлению кислотности и смогут повысить уровень желудочного pH до более высоких значений, чем ІПП. В Японии уже зарегистрирован и с 2014 года начал применяться в клинике новый K-замещенный блокатор кислоты вонопризан, антисекреторная активность которого значительно выше, чем классических ІПП. Эффект вонопризана не зависит от полиморфизма CYP2C19, кроме того, препарат имеет хороший профиль безопасности.



Заключение

При кислотозависимых расстройствах заживление напрямую зависит от степени и продолжительности кислотосупрессии и длительности лечения. Трудности в достижении эффективного контроля симптоматики, особенно в ночное время, даже при использовании двукратных режимов дозирования доступных на сегодня ІПП диктуют необходимость синтеза и внедрения в клиническую практику новых препаратов, способных вызывать быстрое и длительное угнетение кислотопродукции. К таким препаратам, в частности, относится новый изомер ІПП с модифицированным двухфазным высвобождением, уже зарегистрированный в Украине, — Дексилант. В настоящее время продолжают исследования большого количества препаратов, обеспечивающих значительные преимущества по сравнению с применяемыми сегодня антисекреторными лекарственными средствами. Новые ІПП и ККБК уже достигли стадии клинических испытаний или вышли на фармацевтический рынок, тогда как другие препараты находятся на стадии доклинических испытаний.

Если H₂-ГБ, в особенности растворимые или безрецептурные формы, постепенно становятся «антацидами третьего тысячелетия» и будут использоваться в основном для облегчения симптомов «по требованию», ІПП по-прежнему будут широко применяться для контроля секреции у пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями. В связи с этим на рынок будут выходить новые формы, новые вещества и более эффективные в отношении подавления кислотности режимы. Несмотря на то что кислотосупрессивная терапия прошла испытание временем, финальная глава фармакологического лечения кислотозависимых состояний остается не написанной.

Гастроканцеропревенція у хворих на рефлюкс-гастрит: роль та місце урсодезоксиголевої кислоти

Хронічний гастрит – одне з найпоширеніших захворювань травної системи. За літературними даними, у дорослій популяції поширеність хронічного гастриту у різних країнах і в різних вікових групах коливається в межах від 20-40%. Однак оцінити дійсну поширеність захворювання досить важко. Це пов'язано, по-перше, з відносною складністю його точної діагностики, адже потрібна обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу, по-друге – з великою частотою малосимптомних форм захворювання, у зв'язку з чим багато пацієнтів не звертаються за медичною допомогою. Тривалий перебіг хронічного гастриту сприяє глибоким дистрофічним змінам слизової оболонки шлунка з високою ймовірністю розвитку дисплазії та ентеролізації, що створює умови для гастроканцерогенезу.

Однією з важливих складових патогенезу хронічного гастриту є дуоденогастральний рефлюкс. Згідно із Сіднейською класифікацією хронічних гастритів рефлюкс-гастрит відноситься до гастриту типу С. Порушення захисних механізмів слизової оболонки служать пусковою ланкою патологічної дії дуоденального вмісту. Відомо, що жовчні кислоти та лізолецитин пошкоджують фосфоліпіди клітинних мембран, обумовлюють дистрофічні та гіперпластичні зміни шлункового епітелію. Сьогодні обговорюється думка про те, що дуоденогастральний рефлюкс відкриває шлях для формування неоплазії, причому канцерогенне ураження слизової оболонки виникає тим частіше, чим більш виражений рефлюкс. При рефлюкс-гастриті у жовчі було виявлено високий вміст малонового діальдегіду, який підвищує її агресивні властивості. У той же час відкритими залишаються питання щодо частоти виникнення дуоденогастрального рефлюкса та його вираженості у пацієнтів з атрофічним гастритом, а також особливостей хелікобактерної персистенції при дуоденогастральному рефлюксі.

Гастрит, асоційований із біліарним рефлюксом, носить первинний та вторинний характер. Первинний рефлюкс-гастрит обумовлений порушенням гастродуоденальної моторики, яка розвивається внаслідок хронічного запалення слизової оболонки шлунка, секреторних, інкреторних та функціональних змін. У клінічній практиці частіше спостерігається вторинний дуоденогастральний рефлюкс, який є наслідком анатомічних змін, пов'язаних з оперативними втручаннями: резекцією шлунка, гастроентеростомією, ентеростомією, ваготомією, холецистектомією. Це призводить до ліквідації природного антирефлюксного бар'єра та обумовлює формування хронічного дуоденогастрального рефлюкса – патологічного закиду дуоденального вмісту у шлунок.

Специфічних клінічних ознак рефлюкс-гастриту не існує. Проте вважається, що непрямыми клінічними ознаками дуоденогастрального рефлюкса можуть бути гіркота у роті та жовтий наліт на корені язика. При симптомах диспепсії з метою верифікації діагнозу проводять ендоскопічне дослідження з біопсією слизової оболонки шлунка для з'ясування наявності, ступеня та стадії гастриту, а також інфікування *H. pylori*. Макроскопічна картина при рефлюкс-гастриті характеризується гіперемією та набряком слизової оболонки, які розповсюджуються циркулярно від пілоричного відділу в проксимальному напрямку. При цьому на слизовій оболонці часто виявляють плями жовчі, відзначається закид жовчі з дванадцятипалої кишки у шлунок або високий вміст жовчі в просвіті шлунка.

Золотого стандарту діагностики дуоденогастрального рефлюкса на сьогодні не існує. У якості методів функціональної діагностики використовують 24-годинну рН-метрію, рентгеноскопію та ультразвукове дослідження шлунка. Сучасним методом діагностики біліарних закидів є рН-моніторингова система Bilitest 2000, яка досить якісно оцінює жовчний рефлюкс і рН у шлунку. М.В. Barrett та співавт. показали високу чутливість цього обладнання для моніторингу жовчного рефлюксу *in vivo* і трохи меншу чутливість – *in vitro*, із частково псевдонегативних результатів близько 23%.

Жовчні кислоти, які мають детергентні властивості, сприяють солюбілізації ліпідів мембран поверхневого епітелію. При цьому негативний вплив жовчних кислот на шлунковий епітелій залежить від їх концентрації, кон'югації, рН навколишнього середовища та проміжку часу, протягом якого слизова оболонка має контакт із жовчю.

При низьких значеннях рН (гіперацидності) слизову оболонку пошкоджують тільки тауринові кон'югати, а при високих значеннях рН (гіпоацидності) саме некон'юговані жовчні кислоти проявляють негативний ефект. Крім цього, значний пошкоджуючий вплив чинить лізолецитин, який утворюється під впливом панкреатичної фосфоліпази А з лецитину. Лізолецитин сприяє збільшенню зворотної дифузії іонів водню, а також посиленню вивільнення гістаміну та гастрину. В останні роки обговорюється можлива взаємодія жовчних кислот з певним підтипом мускаринових рецепторів, локалізованих на головних клітинах, унаслідок чого у слизовій оболонці шлунка розвиваються активне запалення, атрофія залоз, інтестинальна метаплазія та вогнищева гіперплазія. Крім цього, закид жовчі, змінюючи хімічний склад поверхні шлункового епітелію, потенціює дію інших патогенних факторів: інфекції *H. pylori* і шлункового соку. За результатами дослідження S.L. Chen та співавт., було встановлено взаємозв'язок між біліарним рефлюксом та виразністю пошкодження слизової оболонки шлунка. Так, виражений рефлюкс корелював з активним запаленням ($r=0,3949$; $p<0,05$), хронічним запаленням ($r=0,8938$; $p=0,0001$), атрофією слизової оболонки шлунка ($r=0,4619$; $p<0,005$) та колонізацією *H. pylori* у тілі шлунка ($r=0,8938$; $p=0,0001$). У цій роботі, як і в деяких інших, було продемонстровано подвійний патогенний ефект: біліарного рефлюксу та *H. pylori*. За відсутності інфікування *H. pylori* внаслідок закидів лужного вмісту з дванадцятипалої кишки та зміни рН можлива бактеріальна контамінація мікрофлорою нижніх відділів травного тракту.

Наявність *H. pylori*-інфекції асоціюється з підвищеним вмістом жовчних кислот шлунка,

ця залежність має лінійний характер ($r=0,466$; $p<0,001$). Крім лізолецитину жовчні кислоти також істотно пошкоджують незахищену слизову оболонку. У дослідженнях О.Я. Бабака та W. Kawiorski зі співавт. встановлено, що при пошкодженні захисного бар'єра слизової оболонки шлунка лізолецитином, солями жовчних кислот зворотна дифузія H^+ зростає в 2,0-4,0 рази. Це призводить до виснаження інтрацелюлярної буферної системи, вивільнення HCl, гістаміну, пепсину та сприяє збільшенню проникності капілярів і появи геморагій. Жовчні кислоти, руйнуючи слизову оболонку, викликають дегрануляцію мастоцитів, а при тривалому впливі дуоденального вмісту виявляються виражена редукція й омолодження останніх із розвитком хронічного атрофічного гастриту.

До характерних морфологічних ознак рефлюкс-гастриту належить феномен фовеолярної гіперплазії – проліферація неспостережуваних м'язових клітин у власній пластинці, а також зміни у продукції муцинів, які відіграють важливу роль у гастропротекції. Модифікація муцинів, яка виявляється імуногістохімічним методом, призводить до реактивних/регенеративних змін: порушується експресія мембранного муцина (MUC1), який відповідає за процеси адгезії та полярності, секреторних муцинів (MUC5AC і MUC6). Виявлені зміни відрізняються від *H. pylori*-асоційованого гастриту, при якому зменшується експресія MUC5AC на поверхневому епітелії, а муцин MUC6 поширюється на поверхню мукоцитів.

У прогностичному відношенні вкрай важливим є ще один аспект формування рефлюкс-гастриту та його канцерогенного потенціалу. Персистенція запалення з гіперпродукцією вільних радикалів, мікроциркуляторні зміни ведуть до порушення процесів клітинного відновлення. Зазначене обумовлює більш частий розвиток при рефлюкс-гастриті, у порівнянні з аналогічною за віком популяцією без дуоденогастрального рефлюкса,



М.Ю. Зак

атрофії та кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка. Так, у дослідженні M.J. Park встановлено, що жовчні кислоти як агресивні агенти збільшують інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка, зумовлюють потужний дестабілізуючий мембранний ефект. Відомо про більш високий ризик розвитку раку кишкового типу в культурі шлунка, що було продемонстровано результатами як експериментальних, так в епідеміологічних досліджень.

Сьогодні добре відомо, що наявність та виразність запального інфільтрату, атрофії СО шлунка не свідчать про наявність у хворого клінічних симптомів диспепсії. Диспепсичний синдром, як правило, виникає внаслідок порушень шлункової секреції, гастродуоденальної моторики, вісцеральної чутливості.

Відповідно до сучасних позицій хронічний гастрит – це виключно клініко-морфологічний діагноз. З метою підвищення якості оцінки ризику розвитку рака шлунка у хворих на хронічний гастрит у 2008 р. група експертів запропонувала нову систему оцінки гастриту – OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). У ній застосовується інтегральна оцінка гістологічних ознак вираженості запалення та атрофії гастриту. Під ступенем гастриту мається на увазі вираженість сумарної запальної інфільтрації (нейтрофільними лейкоцитами і мононуклеарними клітинами), під стадією – вираженість атрофії. Така система має дати досить повну характеристику гастриту та визначити

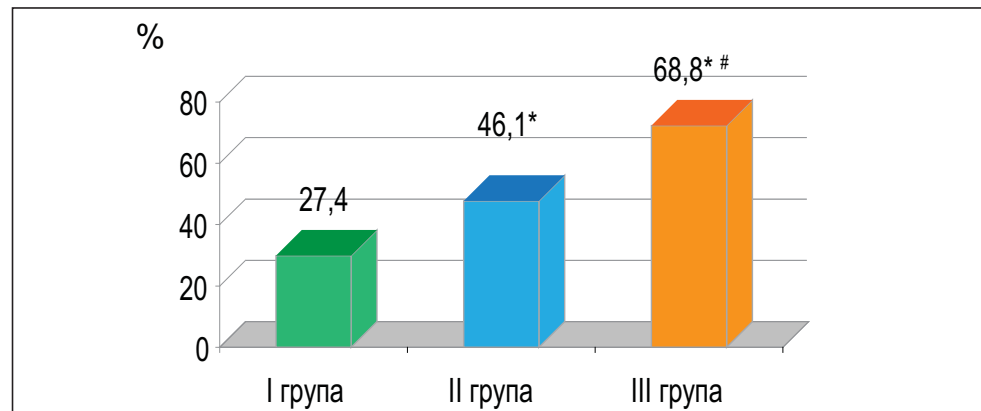


Рис. 1. Частота виявлення дуоденогастрального рефлюксу за даними рН-моніторингу

Примітки: * $p<0,01$ – достовірна різниця між показниками I та II груп;
$p<0,01$ – достовірна різниця між показниками II та III груп.

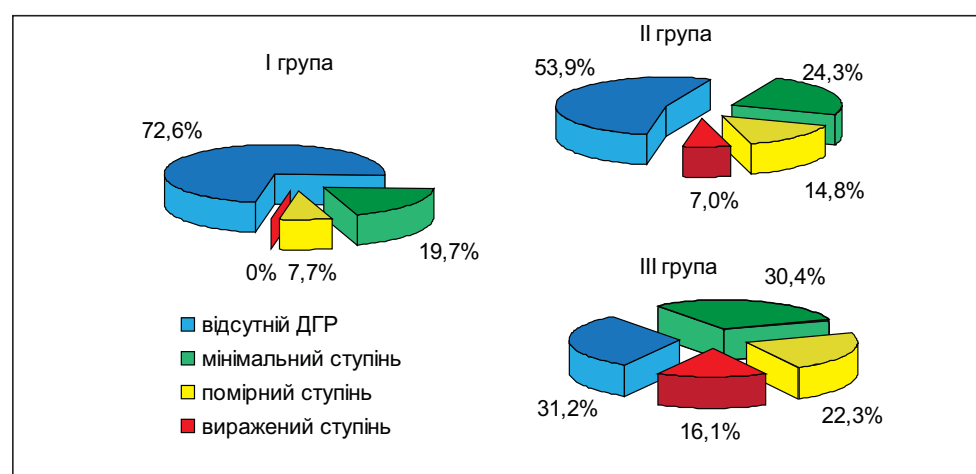


Рис. 2. Виразеність дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) за даними рН-моніторингу

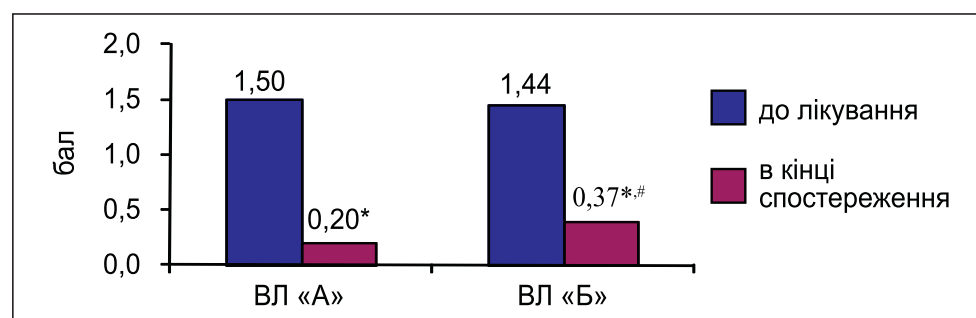


Рис. 3. Динаміка середніх значень ступеня запалення у слизовій оболонці шлунка в результаті комплексного лікування у обстежених хворих

* $p<0,001$ – достовірність у порівнянні з показником до лікування;

$p<0,05$ – достовірність у порівнянні з показником через 6 міс від початку лікування.

його динаміку. Мається на увазі, що ризик раку тим вищий, чим більше виражена атрофія та чим більший обсяг ураження. Пацієнти з атрофією III і IV стадій належать до групи високого ризику розвитку некардіального раку шлунка.

Використання системи OLGA, безумовно, якісно підвищує прогнозування перебігу хронічного гастриту, але в цій класифікації не враховано наявність критичних передракових змін: кишкової метаплазії та дисплазії. Спостереження за такими хворими свідчать про те, що в одних випадках зазначені стани десятиріччями існують без прогресування, а в інших — з моменту встановлення передракового стану до розвитку аденокарциноми проходить менше одного року. Тому питання ризику розвитку раку шлунка у пацієнтів з уже сформованими кишковою метаплазією та дисплазією є безперечно актуальним. Існують дані про те, що дисрегенераторні зміни у шлунковому епітелії перш за все пов'язані з порушеннями у системі клітинного оновлення. У клінічних та експериментальних дослідженнях було показано, що дистальний рак шлунка асоціюється зі значним підвищенням проліферативної активності на тлі зниженої відповіді з боку апоптозу. Зазначені факти обґрунтовують доцільність використання маркерів проліферації та апоптозу у прогнозуванні розвитку раку шлунка у хворих на хронічний гастрит.

Наведені дані переконливо доводять роль жовчних кислот у формуванні запальних та дисрегенераторних змін при рефлюкс-гастриті. Проте сьогодні відсутні чіткі дані, які б свідчили про взаємозв'язок між морфологічними формами хронічного гастриту, з одного боку, та наявністю та вираженістю дуодено-гастрального рефлюкса, з іншого. Потребує визначення впливу урсодезоксихолевої кислоти на динаміку показників запалення та клітинного оновлення у слизовій оболонці шлунка при рефлюкс-гастриті.

Таким чином, гастрит, асоційований з рефлюксом жовчі, незважаючи на відсутність стандартів діагностики й лікування, при використанні комплексного підходу може бути вчасно виявлений, і для його терапії існують досить надійні, безпечні й ефективні препарати.

Матеріали та методи

Дослідження дуоденогастрального рефлюкса складалося з двох етапів. На першому етапі визначали наявність та вираженість дуоденогастрального рефлюкса на стадії формування шлункової атрофії. Для цього було обстежено 357 хворих на хронічний гастрит: 223 (62,5%) жінки та 134 (37,5%) чоловіки у віці від 30 до 65 років (середній вік $50,8 \pm 2,7$ року). Відповідно до наявності та стадії атрофії слизової оболонки шлунка всіх учасників дослідження було розподілено на три клінічні групи: I група – 117 хворих на неатрофічний гастрит, II група – 128 пацієнтів з атрофічним гастритом: I та II стадії атрофії за системою OLGA, III група – 112 осіб із безпосередньо передраковими змінами слизової оболонки шлунка: III та IV стадії атрофії за системою OLGA. Верифікація діагнозу здійснювалася на підставі стандартних патогістологічних технологій: дослідження проводили у 5 гастробіоптатах, які були отримані згідно з рекомендаціями системи OLGA. У гістологічних препаратах визначали ступінь гастриту – вираженість запальної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами та мононуклеарними клітинами. Крім стадії атрофії встановлювали тип метapлазії: пілорична, тонкокишковва

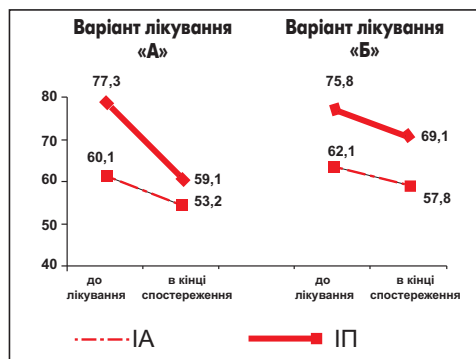


Рис. 4. Динаміка індексу проліферації (ІП) та індексу апоптозу (ІА) у хворих на рефлюкс-гастрит у вогнищах кишкової метаплазії та дисплазії в ході комплексного лікування

(повна), товстокишкова (неповна). Дисплазію визначали як низьку або високу.

Діагностику дуоденогастрального рефлюкса здійснювали за допомогою внутрішньошлункового рН-моніторингу. За період моніторингу визначали загальну кількість лужних закидів із рН>5 та кількість тривалих лужних періодів – кількість лужних хвиль тривалістю понад 5 хв.

На другому етапі у 75 пацієнтів з атрофічним Н. рулої-негативним рефлюкс-гастритом проводили аналіз впливу урсодезоксихолевої кислоти (Урсосальку) на клінічний перебіг захворювання та морфологічні показники слизової оболонки шлунка. Для цього хворих розподілили на дві клінічні групи. Групу «А» склали 35 пацієнтів, яким крім базового лікування призначали Урсосальк у дозі 10-15 мг/кг маси тіла тривалістю від 3 до 6 місяців залежно від тяжкості атрофії та ступеня дуоденогастрального рефлюкса; у групу «Б» було включено 30 хворих, які отримували базове лікування гастропротектор сукральфат та прокінетик донперідон у стандартному режимі прийому. Згідно з відомими стандартами динаміку ендоскопічних, морфологічних та імуногістохімічних показників визначали через 6 місяців з початку лікування.

Результати та обговорення

У результаті дослідження було встановлено, що передракові зміни та атрофічний гастрит значно частіше асоціювалися з дуоденогастральним рефлюксом, ніж неатрофічний гастрит (рис. 1). Так, дуоденогастральний рефлюкс мав місце у хворих III групи у 2,5 рази ($\chi^2=37,68$; $p=0,018$) та у 1,5 рази ($\chi^2=11,58$; $p=0,0007$) частіше, ніж у пацієнтів I та II груп відповідно (рис. 1), а у хворих II групи – у 1,7 рази частіше, ніж у пацієнтів I групи ($\chi^2=8,41$; $p=0,003$) (рис. 1).

Визначено, що при неатрофічному гастриті переважав мінімальний ступінь дуоденогастрального рефлюкса, при атрофічному гастриті – мінімальний та помірний, а при перетрахових змінах – помірний та виражений (рис. 2). Так, сумарно помірний та виражений ступінь дуоденогастрального рефлюкса зафіксовані у 43 (38,4%) хворих III групи та у 28 (21,8%) пацієнтів II групи ($p>0,05$); у осіб I групи виражений дуоденогастральний рефлюкс був відсутній, а помірний – зафіксований у 9 (7,7%) пацієнтів ($\chi^2=29,01$; $p=0,005$ – порівняно з III групою; $\chi^2=8,52$, $p=0,003$ – порівняно з II групою).

Певний інтерес представляли параметри рН-моніторингу, що характеризують дуоденогастральний рефлюкс. Найбільш виражені ознаки дуоденогастрального рефлюкса зафіксовані у хворих II та III груп. Так, показник кількості тривалих лужних періодів (відсоток часу $\text{pH} > 5$ більше 5 хв) спостерігався у II та III групах, відповідно, у 1,7 раза ($p < 0,05$) та у 2,1 раза ($p < 0,01$) частіше, ніж у I групі.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих III групи було визначено кореляційний взаємозв'язок між кількістю тривалих лужних періодів та стадією атрофії.

Таким чином, передракові зміни та атрофічний гастрит значно частіше, ніж неатрофічний гастрит, асоціюються з дуоденогастральним рефлюксом. Паралельно з частотою розвитку останнього підвищувався і його ступінь вираженості. Причому, якщо при неатрофічному гастриті та атрофічному гастриті дуоденогастральний рефлюкс домінував у денний час, то при передракових змінах частота розвитку останнього удень та вночі різниці не мала.

У результаті комплексного лікування, незалежно від його варіантів, у всіх хворих спостерігалася позитивна клінічна динаміка.

На кінець спостереження абдомінальний біль мав виключно епізодичний характер та суб'єктивно оцінювався хворими як мінімальний. Проте диспепсичний синдром (особливо такий, як гіркота у роті) у групі А зустрічався значно рідше ($p>0,05$), ніж у групі Б (табл.). Суттєвих відмінностей у динаміці інших клінічних показників при використанні різних варіантів лікування не спостерігалось (табл.).

Проведена терапія позитивно впливала на морфологічний стан слизової оболонки шлунка. У результаті лікування за обома варіантами спостерігалось зменшення щільності запального інфільтрату. Але у групі А регрес запалення був більш вираженим, ніж у групі Б (рис. 3). Якщо до лікування ступінь лімфоплазмощитарної інфільтрації між групами

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ • КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця. Динаміка клінічного перебігу рефлюкс-гастриту в ході лікування								
Показник	А (n=35)				Б (n=30)			
	До лікування		Наприкінці спостереження		До лікування		Наприкінці спостереження	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Абдомінальний біль	30	85,7	4	11,4	26	86,7	9	29,9
Шлункова диспесія	35	100,0	6	17,1	30	100,0	8	26,7
Кишкова диспесія	21	59,9	6	17,1	20	66,7	7	23,3
Болючість при пальпації у епігастрії	35	100,0	2	5,7	30	100,0	2	6,6

не відрізнялись, то до кінця спостереження ступінь запалення у цих пацієнтів був у 2,2 рази ($p < 0,05$) нижчий, ніж у пацієнтів групи Б (рис. 3). Встановлено, що наприкінці спостереження лімфоцитарна інфільтрація була відсутня у 21 (77,8%) та у 13 (56,5%) хворих груп А та Б відповідно.

У ході аналізу стану показників клітинного оновлення визначено, що прогресування перебудовних змін у слизовій оболонці шлунка сприяло поступовому підвищенню показників індексу поліферації (ІП) та індексу апоптозу (ІА). Найбільш високі значення було встановлено у вогнищах неповної (товстокишкової) метаплазії та при дисплазії. Серед обстежених хворих на неатрофічний гастрит та на початкових стадіях атрофії співвідношення між показниками індексу проліферації та індексу апоптозу суттєво не відрізнялось. Ситуація, коли клітинне зростання значно перевищує фізіологічну клітинну загибель, може розглядатися як стан з високим канцерогенним ризиком. Враховуючи зазначену обставину, динаміку показників клітинного оновлення на тлі лікування визначали саме у хворих на атрофічний гастрит з порушенням у системі клітинного оновлення.

Під впливом варіанту лікування «А» спостерігалось вірогідне, у 1,3 рази ($p < 0,05$), зменшення індексу проліферації, у той час як суттєвих змін з боку індексу апоптозу не сталося. Навпаки, у частини хворих наприкінці спостереження зафіксоване підвищення індексу апоптозу ($p > 0,05$).

У пацієнтів із варіантом лікування «Б» також спостерігалось зниження індексу проліферації та індексу апоптозу, але ця динаміка була незначною ($p>0,05$), тобто зберігався суттєвий розрив між індексами проліферації та апоптозу ($p<0,05$) (рис. 8, 9).

Таким чином, лікування за варіантом А сприяло зникненню розриву між значеннями індексу проліферації та індексу апоптозу ($p>0,05$) та, як наслідок, значному зменшенню гастроканцерогенного ризику.

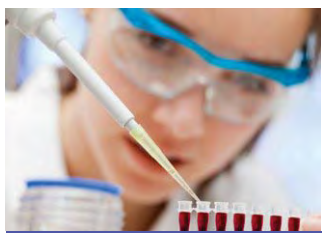
Таким чином, проведені дослідження висвітлює значну роль дуоденогастрального рефлюкса у формуванні атрофічних та передракових змін шлункового епітелію при рефлюкс-гастриті. Доведено, що III та IV стадії атрофії значно частіше, порівняно з неатрофічним гастритом та атрофією I, II стадій, асоціюються з тривалими епізодами дуоденогастрального рефлюкса.

Використання у комплексному лікуванні урсодезоксихолової кислоти (Урсофальку) протягом 3 міс у порівнянні зі стандартною терапією антацидами та прокінетиками забезпечує більш потужний вплив на зникнення симптомів диспепсії, регрес запалення та відновлення системи клітинного оновлення у слизовій оболонці шлунка.

Отримані дані дозволяють рекомендувати урсодексихолову кислоту (Урсофальк) у якості базового препарату для терапії рефлюкс-гастриту. Особливо актуальним є його використання при атрофії, метapлазії та дисплазії шлункового епітелію.

Список літератури знаходиться в редакції. 

[illegible]



Вирусний гепатит В: сучасне становище проблеми в Україні і найближчі перспективи

В цьому номері ми продовжуємо віртуальний круглий стіл, присвячений вірусному гепатиту В (ВГВ). На запитання про організацію медичної допомоги цій категорії пацієнтів і виконанні Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики і лікування вірусних гепатитів на період до 2016 г. відповідає головний зовнішній спеціаліст Міністерства охорони здоров'я (МЗ) України по спеціальності «Інфекційні захворювання», завідувача кафедри інфекційних захворювань Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця (г. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська.

? Наскільки актуальною для країни є проблема ВГВ, при тому, що о гепатиті С зараз говорять і пишуть набагато більше?



— Для України гепатит С зараз дійсно є більш актуальною проблемою, ніж гепатит В, який не привертає достатньої уваги і не входить до Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики і лікування вірусних гепатитів з гемоконтактним шляхом передачі. О вірусному гепатиті С (ВГС) говорять більше, во-первых, по тій причині, що це переважно хронічне захворювання. Більшість інфікованих в Україні не підозревають, що вони хворі, навіть до термінальних стадій, оскільки захворювання не має гострих проявів з чітко вираженими симптомами. Статус інфікованості можна визначити тільки з допомогою вірусологічного дослідження. При ВГВ, навпаки, більшість випадків інфекції самоімітується гострим жовтушним гепатитом. Пацієнти знають про перенесене захворювання і спостерігаються у лікаря після одужання. Тому легше визначити перехід в хронічну стадію, якщо він має місце (а це 5-10% випадків).

Є ще одне «положительне» якість ВГВ — це можливість вакцинації, що дає надію на управління захворюваністю. За час проведення широкомасштабної профілактики, рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ), частота інфікування в розвинених країнах значно знизилася.

Україна входить до числа країн з середньою поширеністю ВГВ, на відміну від країн Південно-Східної Азії, де ця інфекція є ендемічною. Наразі, в зв'язі з великим обсягом гемотрансфузій при наданні допомоги постраждалим в ході воєнних дій на сході України, ми прогнозуємо нову хвилю поширення гемоконтактних інфекцій, в тому числі вірусних гепатитів.

Тепер з іншої сторони ВГВ. На відміну від ВГС, при якому нові схеми противірусної терапії забезпечують практично 100% ерадикацію вірусу, ВГВ залишається практично невиліковною інфекцією. По своїй біологічній природі збудитель ВГВ — це прихований ретровірус, який має багато спільного з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Вірус ВГВ здатний інтегруватися в геном людських клітин і володіє властивістю швидких мутацій, що сприяє його стійкості до противірусних препаратів — аналогів нуклеозидів. Ейфорія від успіхів терапії ламівудином пройшла дуже швидко, коли стали виявлятися резистентні штамми. Крім того, при ВГВ немає чітких критеріїв ефективності терапії, як при ВГС.

Хочу ще раз підкреслити, що небагато можуть одужати від ВГВ, але багато можуть захистити себе і своїх близьких

від цієї інфекції. К сожалению, в Україні підірвано довіру до вакцинації. Але я виступаю за вакцинацію від ВГВ не тільки у новонароджених і в групах ризику, але також у пацієнтів з іншими захворюваннями печінки, оскільки таким чином створюється небагатоприятний фон для розвитку вірусних гепатитів. Якщо немає довіри до певних вакцин або виробників, то на сьогоднішній день людина має право сам вибирати, яким препаратом і де вакцинуватися.

? Проводилися чи в Україні епідеміологічні дослідження ВГВ? Можливо, назвати хоча б деякі цифри поширеності даного захворювання?

— Статистика інфекційних захворювань ніколи не відображає дійсного стану справ. А при прихованих інфекційних процесах, таких як при ВГВ і ВГС, статистика і взагалі носить орієнтовний характер. Тем не менше в Україні давно ведеться учет гострих форм ВГВ, а з 2003 г. — і ВГС. До цього часу ми спостерігали щорічне зменшення захворюваності гострим ВГВ, що корелювало з зменшенням кількості госпіталізацій в інфекційні стаціонари. Це можна пояснити як результатом впровадження вакцинації, так і зростанням кількості випадків первинної хронізації захворювання. В результаті еволюції і адаптації мікроорганізмів з'явилася небезпечна для людства тенденція до прихованого перебігу багатьох інфекційних захворювань, смертність від яких сьогодні не менше, ніж від епідемій середньовіччя, з тією лише різницею, що це тягнеться в часі. Класичний приклад — гепатит В, який з гострої інфекції з жовтухом і іншими явними симптомами, який легко виявити, перетворюється в первинно хронічне захворювання з стертою клінічною картиною. Тому за останні десятиліття на перший план вийшла проблема хронічного ВГВ, що відобразилося в зростаючій кількості наукових робіт і публікацій на цю тему.

Крім того, Центральна санітарно-епідеміологічна станція МЗ України проводить щорічні дослідження рівня інфікованості в вибірках населення з різних регіонів по різних маркерах вірусних гепатитів. Як відомо, вірус гепатита В складний за будовою, має кілька антигенів, фермент полімерази, ДНК. Дослідники визначають HBsAg, антитіла до HBs, сумарні антитіла до кор-антигену. По цих даних, поширеність HBsAg коливається в межах 1,5-2%. Так само оцінюють загальну поширеність хронічних форм ВГВ в Україні. Поширеність антитіл до кор-антигену, які свідчать про те, що людина колись переболіла вірусним гепатитом, становить від 10-15% в західних до 20-25% в східних і південних регіонах країни.

Більше того, з минулого року в Україні ведеться учет поширеності ВГВ і ВГС в абсолютних показниках. Називати ці цифри не хочеться, оскільки вони дуже далекі від реальної картини. Це приблизно 46 тис. хворих ВГС

і близько 20 тис. пацієнтів з ВГВ. Але, безумовно, з кожним роком ці показники будуть зростати.

? Як покращити виявляемость хворих вірусними гепатитами?

— Отримати реальні епідеміологічні дані дуже важливо, це дозволить актуалізувати проблему на державному рівні і оцінити потребу в ресурсах для її вирішення. Наприклад, коли розроблялася Державна програма, у нас ще не було офіційних даних для розрахунку потреби в противірусних препаратах, тому в неї включили тільки тих хворих, яких спостерігали в гепатологічних центрах. Все одно обсяг фінансування не покривав реальної потреби. Коли почалася робота по Державній програмі, стало зрозуміло, що достовірність статистичної звітності залежить від якості діагностики інфекції в регіонах. Підвищити якість діагностичної роботи вдалося простою мотивацією лікарів: кількість противірусних препаратів для регіонів виділяється тільки на основі офіційної статистики, пропорційно кількості виявлених хворих. В результаті за минулий рік на 25% збільшилася виявляемость як ВГВ, так і ВГС, як гострих, так і хронічних форм.

? Як сьогодні організована спеціалізована допомога пацієнтам з ВГВ? Відповідає чи вона європейським стандартам?

— Імплементация європейського досвіду — це не означає копіювання. Ми повинні спиратися на ті ресурси, які у нас є, поставити завдання не розрушити старе і побудувати нове, а зберегти і розвинути сильні служби охорони здоров'я. В європейських країнах практично будь-який терапевтичний стаціонар може прийняти хворих з інфекціями, в тому числі з найбільш небезпечними. Для цього передбачені спеціальні палати, ізолятори. На всьому пострадянському просторі ситуація інша. У нас інфекційна служба завжди була окремою. Тому в Україні пацієнти з гострим вірусним гепатитом госпіталізуються в інфекційні стаціонари. З 2003 року зусиллями нашої кафедри, в частині академіка Ж.І. Возіанова і інших ентузіастів в своїй спеціальності, нам вдалося донести актуальність проблеми до вищого керівництва країни, в результаті чого був ухвалений Указ Президента України про реконструкцію інфекційних стаціонарів. В межах цієї програми в багатьох областях центрів (все залежить від зацікавленості спеціалістів на місцях!) були побудовані нові інфекційні лікарні, які нічим не поступають європейським стаціонарам. Прикладами є клініка в г. Івано-Франківськ, новий інфекційний корпус в г. Києві на території Александрівської лікарні — одна з клінічних баз нашої кафедри.

Заподозрити хронічний вірусний гепатит і призначити серологічну діагностику може лікар будь-якої спеціальності при будь-якому зверненні або госпіталізації

пацієнта. Наприклад, коли в лекціях ми стали розповідати лікарям про позаклінічні прояви вірусних гепатитів, то навіть ендокринологи стали частіше виявляти цих хворих, призначаючи серологічні тести при підозрі на печіночні ознаки (геморагічний синдром), наприклад на фоні патології щитовидної залози. Все одно будь-який лікар направить такого пацієнта до інфекціоніста. Найкраще, якщо це буде спеціалізована клініка — гепатологічний центр.

Хочу підкреслити, що проблему вірусних гепатитів потрібно розглядати комплексно, не розділяючи на гострі і хронічні. При ВГВ дуже важливо бачити, як перебігає захворювання в гострій фазі, це допомагає спрогнозувати ймовірність хронізації процесу і ефективність противірусної терапії. Крім того, є хворі з коінфекцією, наприклад з ВІЛ і ВГВ, ВГВ і ВГС. Тому головну роль в наданні допомоги хворим вірусними гепатитами грають інфекціоністи як спеціалісти з найбільшим багажем необхідних знань і навичок в цій області.

? Що Ви вкладаете в поняття «гепатологічний центр» при відсутності спеціальності «гепатолог»?

— В основному гепатологічні центри працюють на базі інфекційних стаціонарів, але я погоджуюся з тим, що називати їх некоректно. Правильніше їх називати центрами діагностики і лікування вірусних гепатитів. Так традиційно складалося з тих часів, коли ніхто, крім інфекціоністів, не займався проблемою хронічних вірусних гепатитів. В ідеалі гепатологічний центр — це мультидисциплінарна клініка, де працюють спеціалісти, які займаються як інфекційними, так і неінфекційними захворюваннями печінки.

Що стосується введення спеціальності «гепатолог», то я категорично проти. Считю, що це не вирішить проблему вірусних гепатитів. Формальне введення нової спеціальності дорого обійдеться державі, але без наукової і ресурсної бази не приведе до підвищення якості надання допомоги. Клінічні протоколи і стандарти повинні враховувати вже існуючі ресурси і спеціалістів, а не навпаки.

? Які лікарі, крім інфекціоністів, мають право займатися діагностикою і лікуванням ВГВ, з урахуванням того, що це хронічне захворювання з великою кількістю супутніх факторів і не завжди призначається противірусна терапія?

— Те, хто краще всього це може. Бо ми працюємо заради підвищення якості надання медичної допомоги. Дуже шкода, коли це йде на другий план, а починається боротьба за сферу впливу і конкуренція різних спеціалістів за пацієнтів. Треба просто реально поглянути на речі: у кого більше знань і досвіду в цій сфері, хто створив наукові школи, опублікував більше наукових робіт? Кожна країна розвиває свої служби охорони здоров'я, орієнтуючись на

специалистов, а не на документы, кто лучше напишет. В нашей стране традиционно вирусными гепатитами занимаются инфекционисты. Когда у пациента развиваются терминальные стадии фиброза, цирроз печени и его осложнения, возрастает роль гастроэнтерологов, диетотерапии. Так же и с другими специалистами. Например, если у пациента с хроническим вирусным гепатитом развивается аутоиммунный тиреоидит, инфекционист не возьмет на себя эту ответственность, а направит больного на консультацию к эндокринологу.

В компетенции инфекционистов остаются диагностика острого, хронического вирусного гепатита; принятие решения о противовирусной терапии и мониторинг ее эффективности. Все остальное, что может произойти с пациентом, в том числе разнообразные внепеченочные проявления вирусных гепатитов, требует знаний и опыта других специалистов.

В будущем видится несколько иная картина. Во-первых, при таком темпе роста заболеваемости инфекционная служба просто не сможет оказать помощь всем нуждающимся. Во-вторых, благодаря государственной программе увеличился доступ к лечению и, соответственно, поток пациентов. С внедрением страховой модели здравоохранения специализированные стационары уже не смогут обеспечить надлежащую помощь всем, поэтому неизбежна децентрализация лечения вирусных гепатитов. Поэтому я думаю, что мы постепенно придем к тому, что диагностикой и лечением вирусных гепатитов будут заниматься в том числе врачи первичного звена. Так это происходит во всем мире: существуют четкие клинические протоколы, и если семейный врач уверен в диагнозе, а также не возникает дополнительных проблем, то он вполне может назначить противовирусную терапию и контролировать ее эффективность. Тем более, что появились новые безинтерфероновые короткие схемы лечения ВГС, которые более удобны и безопасны в амбулаторном режиме. А при наличииотягощающих факторов, побочных явлений или других проблем семейные врачи должны направлять пациентов на вторичный этап терапии. Но сейчас мы не готовы передать лечение этих больных в компетенцию первичного звена.

Какова перспектива передачи полномочий первичному звену и какая роль ему отводится сегодня?

— Это перспектива нескольких лет. Во-первых, врачей нужно обучить. Наша кафедра тесно сотрудничает с Украинским тренинговым центром семейной медицины при Национальном медицинском университете им. А.А. Богомольца, мы проводим селективные лекции, выездные семинары в областях. Семейные врачи не знают и не могут знать всего. Они должны уметь выявлять в популяции факторы риска и случаи заболевания, выбирать оптимальные маршруты пациентов для обследования и лечения. Кроме того, есть масса коморбидных состояний, которые влияют на течение вирусных гепатитов, — метаболический синдром, стеатоз печени и др. Это также сфера компетенции врачей первичного звена. Но здесь есть множество нюансов, в которых хорошо разбираются инфекционисты, и со временем они передадут эти знания врачам первичного звена. Я вообще считаю, что семейная медицина — это фундамент современного здравоохранения. А вторичное звено должно быть именно вторичным, а не дублировать функции первичного. Почему для выполнения общего и биохимического анализа крови пациент должен обращаться в районную больницу, если это можно организовать на уровне амбулаторий семейной медицины?

Сегодня же главная задача семейных врачей — выявлять пациентов с ВГВ,

особенно в группах риска, с учетом семейного анамнеза (рано умершие родственники с заболеваниями печени, наркоманы в семьях и т.п.). Семейный врач может это сделать, как никто другой. Также он может выполнить качественную ПЦР-диагностику. Следующий шаг — направление больного к специалисту. Пока это стандарт, обоснованный уровнем подготовки врачей и концентрацией ресурсов здравоохранения.

Организован ли скрининг рака печени у больных вирусными гепатитами?

— Задача инфекциониста — провести первичный скрининг, сделать все для уточнения диагноза на своем этапе, а при необходимости — направить на специализированный этап. В любом случае начинают с самых простых и доступных методов. α -Фетопроtein как скрининговый маркер гепатоцеллюлярной карциномы продолжают применять во всем мире, хотя его информативность и специфичность ограничены, особенно у больных с циррозом печени. Но на этом ведь диагностика рака не заканчивается. Если подозрение остается, пациента направляют на ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ). Диагноз всегда устанавливается по совокупности результатов. В Европейском Союзе существует протокол EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2011 года, согласно которому для постановки диагноза «гепатоцеллюлярная карцинома» обязательно сочетание высокого уровня α -фетопротеина в крови и наличия особых очаговых изменений паренхимы печени на КТ. Согласно этому протоколу лечение в такой ситуации осуществляется с помощью селективной прицельной химиотерапии, оперативное вмешательство не показано.

Нет ни одного УЗИ-признака, по которому можно с уверенностью утверждать, что объемное образование в печени — это рак или не рак. Контрольное УЗИ может, например, показать рост образования, и тогда, если методы диагностики на данном этапе исчерпаны, пациента можно направить в высокоспециализированные центры. Мы в таких случаях направляем в Национальный институт хирургии им. А.А. Шалимова, где больше опыт работы с объемными образованиями печени, есть возможность визуализации с контрастированием. Может быть и обратная ситуация, когда в институте хирургии на КТ обнаруживают подозрительные очаги в печени, а в анализе крови — IgG к вирусу гепатита В. В этом случае пациент направляется к нам для определения активности вирусной инфекции и решения вопроса о сроках проведения операции или назначении противовирусной терапии.

Как выполняется Государственная программа профилактики, диагностики и терапии вирусных гепатитов в отношении лечения ВГВ? Стала ли дорогостоящая противовирусная терапия доступнее для пациентов?

— Безусловно, пациенты с диагностированным вирусным гепатитом прежде всего ждут доступного лечения, и одна из ключевых задач программы — охватить противовирусной терапией как можно больше больных. Доступная цена одного из генериков нуклеозидных аналогов позволила покрыть потребность в нем практически всех больных ВГВ, которые находились на учете на момент старта программы. И речь идет не об отдельных клиниках, а о масштабах страны. С гепатитом С ситуация сложнее: препараты на порядок дороже и больше. Поэтому в программу пока включили только приоритетные категории пациентов. В настоящее время ведутся переговоры с производителями о снижении цен на противовирусные препараты для лечения ВГС.

Важно, что в программе прописаны вопросы не только лечения, но и организации специализированной помощи. В достаточно сжатые сроки в рамках программы был разработан и издан Унифицированный клинический протокол медицинской помощи (УКПМП) пациентам с ВГС, в этом году планируем подать на утверждение в МЗ протокол по ВГВ. Работа над ним ведется с лета 2014 г.

Кроме того, программа предусматривает обучение врачей первичного звена, повышение информированности населения, мониторинг качества медицинской помощи.

Важную роль в продвижении программы сыграла общественная организация «Остановим гепатит». Я всегда говорила и продолжаю утверждать, что для решения 80% организационных проблем не требуется финансирование. В отдельных областях благодаря энтузиазму специалистов инфекционной службы практически без поддержки государства была построена эффективная работа гепатологических центров на базе обычных инфекционных стационаров. Сегодня же Государственная программа существенно облегчает им диалог с местными органами самоуправления. То есть, если раньше это базировалось только на энтузиазме специалистов, то теперь это входит в обязанности управленцев в рамках программы.

На чем основан готовящийся унифицированный клинический протокол по ВГВ? Какие методы станут стандартом диагностики ВГВ в Украине?

— За основу национальных стандартов мы взяли британский протокол NICE. В середине марта ВОЗ выпустила новое руководство по ВГВ, и мы сейчас его также анализируем, чтобы внести некоторые положения в готовящийся УКПМП. Преимущество протоколов ВОЗ в том, что они простые и рассчитаны в основном на развивающиеся страны с ограниченными ресурсами. В Украине прекрасные специалисты, но они не имеют оборудования и возможностей, которые доступны их европейским коллегам, а сегодня это определяет многое в медицине. Например, одним из ключевых моментов при оценке прогноза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами является определение стадии фиброза печени. Это одно из самых дорогостоящих исследований, стоимость которого полностью ложится на плечи больных. ВОЗ предлагает для стран с ограниченными ресурсами ориентировочный индекс фиброза по количеству тромбоцитов, который не требует дополнительных затрат. И мы обязательно введем его в наш протокол.

УЗИ — доступный и информативный неинвазивный метод диагностики, который также займет свое место в УКПМП. За рубежом нет отдельной специальности «врач ультразвуковой диагностики». И я также считаю, что каждый специалист должен владеть методом УЗИ в своей области, сопоставляя клиническую картину с морфологической. Но многое зависит и от наличия аппаратуры. Например, у нас в клинике неинвазивное определение стадии фиброза печени проводится методом трехмерной визуализации с энергетическим доплеровским режимом. Его освоили все специалисты, которые этого хотели. По информативности этому методу нет равных. Но такая аппаратура стоит более 200 тыс. евро, и она есть только у нас. Диагностическая ценность ультразвуковой эластометрии ограничена одним или несколькими участками печени. Но, безусловно, этот метод заслуживает внимания как более доступный; есть отечественный производитель аппаратуры. Внедрение ультразвуковой эластометрии хотя бы в областных центрах существенно повысит качество диагностики и ее доступность для населения.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Мир в борьбе с гепатитом В: история и перспективы

По результатам глобального исследования причин заболеваемости и смертности, опубликованным в авторитетном журнале *Lancet* (R. Lozano et al., 2012), ежегодно регистрируется около 786 тыс. смертей от вирусного гепатита В (ВГВ), 499 тыс. — от вирусного гепатита С (ВГС), 1,47 млн — от ВИЧ-инфекции, 1,17 млн — от малярии и 1,2 млн — от туберкулеза. Основываясь на этих данных, эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) поставили ВГВ на 15-е, а ВГС — на 25-е места среди всех причин смертности населения. Все вирусные гепатиты взятые вместе (А, В, С, D, E) приводят ежегодно к 1,44 млн смертей, что соответствует 8-й позиции в ряду причин смерти. ВИЧ-инфекция заняла 6-е, а туберкулез — 10-е место в этой печальной статистике.

От цирроза и рака печени ежегодно умирают 1,03 млн и 750 тыс. жителей планеты соответственно. ВГВ ассоциируется с 30% случаев смерти от цирроза и 45% — от гепатоцеллюлярной карциномы.

За последние 50 лет отмечается существенный прогресс в борьбе с ВГВ. Контроль над инфекцией стал возможным в первую очередь благодаря внедрению вакцинации от ВГВ в календари иммунизации детей. По состоянию на 2012 год эту инициативу ВОЗ поддержали 183 страны, за все время полный курс иммунизации (три дозы) получили 79% новорожденных по всему миру. Через 20 лет после внедрения массовой иммунизации уже можно оценить ее результаты. Примером могут служить страны Юго-Восточной Азии и Африки с самой высокой распространенностью ВГВ-инфекции. Так, в Тайване программа массовой иммунизации новорожденных стартовала еще в 1984 г. и за 30 лет обеспечила практически полную эрадикацию инфекции у молодого поколения страны (M.T. Liao et al., 2011), а также снижение уровня детской смертности от фульминантных форм ВГВ более чем на 90%.

Факт о том, что вакцинация от ВГВ предотвращает развитие рака печени, признан одним из выдающихся достижений медицины 1990-х годов. В Тайване в популяциях молодых людей (до 30 лет) заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой снизилась более чем на 80%, смертность от рака печени — более чем на 90% (C.J. Chiang, 2013). Похожие данные были получены в Сингапуре, Китае, Таиланде, Корее и Японии.

Излечение от хронического ВГВ по-прежнему практически невозможно, но для сдерживания инфекции и замедления прогрессирования поражения печени с успехом применяются две формулы интерферона и пять противовирусных препаратов прямого действия — нуклеозидных/нуклеотидных аналогов, которые блокируют обратную транскриптазу вируса. Недавнее открытие клеточного хост-рецептора для вируса гепатита В — натрий-таурохолатотранспортного полипептида (NTCP) сделало возможным разработку перспективных препаратов, способных блокировать вход вируса в клетку (H.Yap et al., 2014). Один из них — myrcludex B в настоящее время проходит II фазу клинических исследований.

Несмотря на перечисленные успехи, 3/4 инфицированных ВГВ на Земле не знают о своем статусе. Экспертами ВОЗ признан недостаточным охват населения скринингом и диагностикой в большинстве стран (D.S. Chen, 2013). Из-за высокой стоимости противовирусной терапии и низкого комплаенса пациентов клинические исходы в большинстве случаев хронической ВГВ-инфекции остаются субоптимальными. Дальнейшие перспективы борьбы с этой инфекцией заключаются в имплементации более эффективных стратегий массового скрининга, иммунизации и терапии.

И.А. Зайцев, д.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Вирусный гепатит С: нужен ли нам интерферон?

Прогресс в лечении гепатита С столь стремителен, что европейские и североамериканские руководства по терапии этого заболевания обновляются едва ли не ежемесячно. Украинские врачи несколько отстраненно наблюдают за происходящим, ибо сроки появления новых препаратов для лечения гепатита С в Украине не ясны, а их стоимость за рубежом ставит под сомнение возможность широкого применения данных лекарственных средств в нашей стране. Тем не менее в рядах медиков крепнет небезосновательное убеждение в скором наступлении безинтерфероновой эры в лечении гепатитов. Является ли это достаточным основанием, чтобы рекомендовать украинским пациентам ждать появления новых препаратов, и как скоро мы сможем отказаться от использования пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН)?



И.А. Зайцев

Хотя ИФН используется для лечения гепатита почти 30 лет, его роль в эрадикации HCV-инфекции до конца не ясна. ИФН является представителем семейства цитокинов и обладает противовирусной, антипролиферативной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Эта сигнальная молекула активирует или привлекает к участию в иммунном ответе нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры, дендритные клетки, обеспечивая слаженный ответ на инфекцию в месте проникновения возбудителя. Индукция врожденного иммунитета неспецифична и не определяется возбудителем, но зависит от взаимодействия между патогенными факторами и детерминантами клеток организма. При вирусных инфекциях ИФН является основным продуцируемым цитокином. Значимость ИФН определяется его противовирусной активностью и включает многочисленные иммунорегуляторные функции, которые влияют как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. ИФН-индуцированный клиренс HCV предполагает как цитолитические (клиренс инфицированных гепатоцитов), так и нецитолитические механизмы (интрацитоплазматическая деструкция HCV без повреждения гепатоцитов). В свою очередь HCV воздействует на естественные защитные механизмы, нарушая продукцию ИФН I типа инфицированными гепатоцитами и влияя на сигналы, предоставляемые рецепторами IFNAR-1/2.

У больных с низкой вирусной нагрузкой или инфекцией, вызванной штаммами HCV, высокочувствительными к ИФН, распространение вируса сдерживается, а функция дендритных клеток, естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов изменяется незначительно. HCV может нарушать индукцию образования ИФН I типа инфицированными клетками (такими как гепатоциты) либо через контакты с TLR3 в содержимом эндосом, или в результате распознавания полиуридиновых последовательностей нетранслируемого региона 3'0 (UTR) HCV с помощью инкубируемого с ретиновой кислотой гена I (RIG-I) в цитоплазме. Таким образом, превоначальный ответ на HCV-инфекцию может быть недостаточным для того, чтобы вызвать эффективный первичный или вторичный CD8 T-клеточный ответ. Истощение Т-клеток и ускользание вируса являются основными путями развития CD8+ Т-клеточной недостаточности при хронической HCV-инфекции. Высокая концентрация вирусных белков, образующихся в месте инфекции, является причиной изолированного повреждения печени вследствие ее инфильтрации Т-клетками, что нарушает местный иммунный ответ и может играть роль в персистенции HCV.

Иммуномодулирующая активность ПЭГ-ИФН и противовирусный эффект рибавирин (РБВ) имеют большое значение для элиминации хронической HCV-инфекции. В проспективном исследовании кинетика Т-клеточного ответа на NS3/4 и core антигены HCV коррелировала с исходами лечения у пациентов, получавших лечение ПЭГ-ИФН α_2 + РБВ (далее ПР). NS3/4-направленный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) был обнаружен у 77% пациентов со значительным снижением вирусной нагрузки к 4-й неделе лечения, но не был выявлен у больных с медленным ответом или отсутствием снижения вирусной нагрузки. HCV-специфический Т-клеточный ответ был нечастым исходно, но значительно возрастал на фоне лечения и достигал пика к 4-8-й неделе терапии. Разрешение вирусной инфекции в большей степени было свойственно пациентам, у которых развивалась HCV-специфическая Т-клеточная пролиферация с увеличением продукции ИФН γ . Наличие NS3/4-направленного Th1-ответа сопровождалось более быстрым клиренсом вируса, было кратковременным и не коррелировало с конечными результатами лечения. Это можно объяснить способностью HCV блокировать адаптивный иммунный ответ за счет снижения репликативной активности. Т-клеточная активация носит преходящий характер, но не всегда достаточна для клиренса инфицированных гепатоцитов. Поэтому если противовирусные препараты прямого действия (ППД) быстро ингибируют репликацию HCV, этого может быть достаточно для восстановления адаптивного иммунитета, и в таком случае экзогенное назначение ИФН может не потребоваться.

Другим важным свойством ИФН является его способность ингибировать вирусную репликацию. Это важно для предупреждения развития устойчивости при лечении ингибиторами вирусных протеаз 1-го поколения с низким генетическим барьером. Потенциально противостоять этому можно путем использования комбинации с другими ППД с высоким генетическим барьером, трехкомпонентной терапии (ППД/ПР), комбинации РБВ и двух ППД с низким генетическим барьером. Математическая модель Perelson и соавт., предсказавшая необходимость назначения комбинации трех-четырёх ППД с различными механизмами действия для лечения хронического гепатита С (ХГС) без использования ИФН, блестяще подтвердилась реалиями сегодняшнего дня. В настоящее время в США и Европе зарегистрированы и разрешены к применению 10 ППД в виде 10 комбинаций, 5 из которых включают 3 и более компонентов, а 4 — ПЭГ-ИФН.

Согласно руководству Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) первым показанием к назначению ПЭГ-ИФН является наличие назначения ХГС, вызванного 3 генотипом вируса, у больных, ранее не получавших противовирусную терапию (ПВТ), в комбинации с софосбувиром (SOF) и РБВ. В клинических исследованиях II фазы PROTON и ELECTRON эффективность такой терапии составила 97%. Аналогичная схема в качестве альтернативной может быть использована при лечении «наивных» пациентов, инфицированных 4 генотипом вируса. В исследовании NEUTRINO 28 ранее не получавших терапию больных были пролечены SOF, ПЭГ-ИФН α_2 и РБВ (в дозе 1000 или 1200 мг в зависимости от массы тела) в течение 12 нед. Эффективность терапии составила 96%.

Эта же схема является основной при лечении больных, инфицированных 5 и 6 генотипами вируса. В исследовании III фазы NEUTRINO (Lawitz, 2013) один пациент, инфицированный 5 генотипом, и шесть — 6-м, получили такую терапию. У всех был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО). Пациентам с 5 генотипом может быть предложен и стандартный 48-недельный курс ПЭГ-ИФН + РБВ.

SOF/ПР является альтернативной схемой лечения ХГС, вызванного 2 генотипом вируса, у пациентов, ранее не ответивших на ПР. Эта схема была предпочтительной при наличии цирроза печени (ЦП) в исследовании LONESTAR-2, где такие больные составляли 61% от общего числа рекрутированных пациентов. Частота достижения УВО в этой подгруппе составила 96%. Эта же схема высокоэффективна у больных, инфицированных 4 генотипом вируса, которые ранее не ответили на лечение ПР.

12-недельный курс SOF/ПР или стандартный 48-недельный курс ПР являются, соответственно, приоритетной или альтернативной схемой лечения ХГС, вызванного 5 генотипом вируса у больных, ранее не ответивших на ПР. У пациентов с 6 генотипом, не ответивших на ПР, рекомендуется 12-недельный курс SOF/ПР. И, наконец, больные острым гепатитом С могут получать ПЭГ-ИФН в качестве монотерапии или в комбинации с РБВ при наличии снижающих вероятность выздоровления факторов в течение 16 (при инфицировании 2/3 генотипом вируса) или 24 нед (при наличии 1 генотипа вируса).

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) предполагают возможность использования ПР в комбинации с SOF или симепревином (SIM) в качестве препаратов первой линии для лечения «наивных» больных, инфицированных 1 генотипом HCV (табл. 1). В исследовании TARGET 2.0 частота достижения УВО при лечении SOF/ПР составила в среднем 85% (90% у пациентов без ЦП и 70% — у больных ЦП). Эффективность же SIM/ПР, по данным исследования QUEST-2, составляет 80%. Как и в руководстве AASLD, SOF/ПР может использоваться в качестве альтернативной схемы лечения гепатита у неответчиков на ПР и больных ЦП. В отличие от AASLD EASL рассматривает комбинацию SOF/ПР как приоритетную для лечения ХГС у больных, инфицированных 3 генотипом вируса.

Таблица 1. Использование ПР/SOF(SIM) для лечения больных ХГС в зависимости от генотипа и результатов предшествующей терапии (независимо от наличия ЦП)

Схема лечения	Генотип и длительность лечения, нед						
	1a	1b	2	3	4	5	6
ПР/SOF	12	12	12	12	12	12	12
ПР/SIM	12* или 24**	Нет	Нет	Нет	12* или 24**	Нет	Нет

Примечание: * — 12 («наивные» или с рецидивом); ** — 24 (частичные ответчики или неответчики).

При 4 генотипе могут использоваться как комбинация SOF/ПР, так и SIM/ПР (последняя не рекомендована AASLD). В клинических исследованиях III фазы эффективность SIM/ПР составила 83% у «наивных» пациентов, 86% — у больных с рецидивом, 60% — у частичных ответчиков и только 40% — у неответчиков на ПР.

У больных, инфицированных 5/6 генотипами, использование комбинации SOF/ПР рассматривается EASL как первая опция.

Что касается острого гепатита С, EASL рекомендует назначение монотерапии ПЭГ-ИФН и 12-недельного курса лечения, за исключением пациентов, коинфицированных ВИЧ, — в таких случаях необходимо применение комбинации ПЭГ-ИФН и РБВ и увеличение продолжительности лечения до 24 нед.

Таким образом, в ходе беглого анализа последних рекомендаций AASLD и EASL установлено, что ПЭГ-ИФН сохраняет большое значение в терапии больных ХГС, особенно трудноизлечимых — неответчиков на предыдущий курс ПР и пациентов с ЦП. Более того, EASL допускает возможность использования в комбинации с ПР боцепревира (ВОС) и телапревара (TVR) в тех странах, где эти препараты зарегистрированы, если по каким-либо причинам доступ к более эффективным ППД невозможен или ограничен. Последнее целиком и полностью относится и к Украине.

Как же сегодня наилучшим образом организовать лечение больных ХГС в нашей стране, имея в распоряжении ПЭГ-ИФН, РБВ, ВОС и TVR? Например, это возможно путем тщательного отбора пациентов для назначения того или иного вида терапии, который гарантирует их излечение. Метод лечения, который с вероятностью более 80% позволит бы достичь выздоровления, мог бы считаться приемлемым для отдельно взятого пациента. При этом вовсе не обязательно, чтобы это была наиболее эффективная из зарегистрированных в Украине схем терапии.

Так, примерно половина больных от общего числа пациентов, которые могут быть излечены с применением безинтерфероновых схем терапии, могут выздороветь при использовании только ПР, и не менее 75% — при лечении ПР/ВОС (TVR). Таким образом, теоретически только 20-25% больных нуждаются в наиболее современной терапии, у остальных излечение может быть достигнуто на фоне терапии уже зарегистрированными в Украине препаратами.

Следуя этой логике, селекцию пациентов следует начать с больных, которые вынуждены ждать безинтерфероновых режимов, поскольку лечение ПЭГ-ИФН им противопоказано.

Противопоказаниями к назначению ПЭГ-ИФН являются:

- непереносимость ИФН;
- аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные нарушения;
- гиперчувствительность к ПЭГ или любым другим компонентам схемы лечения;
- неконтролируемая депрессия;
- содержание нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<90 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $<100 \text{ г/л}$;
- предшествующее декомпенсированное заболевание сердечно-сосудистой системы;
- декомпенсированные заболевания печени.

Очевидно, что нет необходимости обсуждать первые 6 противопоказаний, которые, по сути, являются абсолютными. Что же касается пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, то современные возможности лечения ЦП в Украине крайне ограничены. Исследование CUPIC, проведенное во Франции и приближенное к реальной жизни, показало, что назначение комбинированной терапии ПР/ВОС (TVR) возможно только у некоторых больных, в первую очередь с компенсированными или рекомпенсированным ЦП (класс А по Child-Pugh на момент назначения лечения), при условии, что уровень альбумина превышает 35 г/л, а количество тромбоцитов составляет 100 Т/л. В противном случае риск развития нежелательных явлений намного превышает потенциальную пользу от лечения (табл. 2).

Таблица 2. Возможные польза/риск от лечения пациентов с ЦП ПР/ВОС (TVR)

Факторы риска		Тромбоциты	
		>100 000	≤100 000
Альбумин	≥35 г/л	НЯ 3,4% УВО>>>НЯ	НЯ 4,3% УВО>>НЯ
	<35 г/л	НЯ 7,1% УВО>НЯ	НЯ 44,1% НЯ>>>УВО

Примечание: НЯ – нежелательные явления.

Далее речь пойдет о пациентах, которые не могут ждать и вынуждены лечиться безотлагательно. Согласно последним рекомендациям AASLD существует 3 категории больных, требующих неотложного начала ПБТ (табл. 3). Для некоторых необходимость начала лечения определяется высоким риском развития осложнений (например, декомпенсации ЦП), для других — наличием тяжелых внепеченочных проявлений заболевания.

Таблица 3. Пациенты, требующие неотложного начала ПВТ

Наивысший приоритет по отношению к началу ПБТ ввиду высокого риска развития осложнений

Тяжелый фиброз (Metavir F3) и компенсированный цирроз (Metavir F4)
Необходимость трансплантации в ближайшее время
Смешанная криоглобулинемия тип 2/3 с поражением органов-мишеней (например, васкулит)
Протеинурия, нефротический синдром или мембранопролиферативный гломерулонефрит
Высокий приоритет
Умеренный фиброз (Metavir F2)
Коинфекция HIV
Коинфекция HBV
Другие заболевания печени (неалкогольный стеатогепатит)
Изнуряющая усталость
Сахарный диабет 2 типа
Поздняя кожная порфирия
Высокий риск трансмиссии
Гомосексуалисты
Внутривенные наркоманы
Заключенные
Пациенты на хроническом гемодиализе

После исключения пациентов, которые вынуждены ждать, так как им противопоказаны интерфероновые режимы лечения, и тех, которым необходимо безотлагательное лечение ввиду высокого риска развития осложнений или тяжелых внепеченочных проявлений гепатита, остается основная масса больных, у которых ответ на вопрос «могут ли они ждать?» не столь очевиден, что требует дополнительного анализа.

Прежде всего следует определить выраженность фиброза и скорость прогрессии заболевания в ЦП, например с помощью биопсии печени или неинвазивных методов, ее заменяющих (Фибротест, Фиброскан).

После получения исходных данных необходимо оценить прогноз. Для этого следует учесть, что как минимум у трети пациентов за относительно короткий промежуток времени (до 3 лет) заболевание будет прогрессировать, хотя для развития тяжелого фиброза потребуется более длительный период (табл. 4).

Согласно нашим данным на смену стадии заболевания уходит около 5 лет, а средний возраст больных циррозом составляет $52 \pm 1,0$ года.

Если же у пациента уже диагностирован ЦП, который клинически не очевиден, времени до развития декомпенсации и, следовательно, появления противопоказаний к лечению интерферонсодержащими схемами также остается совсем немного (табл. 5).

Злоупотребление алкоголем, наличие коинфекции другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, стеатоз печени ускоряют прогрессию заболевания и должны быть дополнительным стимулом к немедленному началу ПВТ.

Таблица 4. Прогрессия фиброза по результатам повторных биопсий у больных с изначальным отсутствием или минимальным фиброзом (F0/1)

Автор	n	Средний интервал между биопсиями, лет	% больных с прогрессией фиброза	
			Все, %	Тяжелый фиброз, %
Marcellin et al., 2002	110	3,2	32	2
Ghany et al., 2003	45	3,8	42	4
Hui et al., 2003	61	6,3	33	10
Alberti et al., 2004	105	8,3	60	27

Итак, после оценки активности, стадии и кофакторов заболевания можно выделить еще 2 группы пациентов: третью, в которой пациенты нуждаются в лечении, так как не могут ждать ввиду высокого риска прогрессии заболевания в значимый фиброз или ЦП за время ожидания, и четвертую, где пациенты ждать могут, но окончательное решение хотят принять после индивидуальной оценки перспектив доступной в настоящее время терапии.

 Как уже было отмечено выше, с учетом установленной эффективности ожидаемых схем ПВТ, включающих PP/SIM (SOF), а также многочисленных безинтерфероновых режимов, оптимальным следует считать лечение, на фоне которого достигается УВО не менее чем в

Таблица 5. Кумулятивная частота больших проявлений цирроза у первоначально компенсированных больных

Осложнения	Кумулятивная частота, %			
	HCV		HCV/HBV	
	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
Гепатоцеллюлярная карцинома	7,8	28	5	10
Асцит	7	20	11	40
Желудочно-кишечные кровотечения	2,5	5	0	5
Энцефалопатия	0	2,5	0	5
Печеночная смерть	5	19	9	8

80% случаев. Очевидно, что если после оценки предикторов ответа на лечение у конкретного пациента окажется, что доступная терапия обеспечит развитие УВО с вероятностью более 80%, нет смысла ждать появления новых препаратов и стоит начинать лечение безотлагательно. С другой стороны, если в процессе терапии будет выявлено, что вероятность развития УВО составляет <80%, пациент может перейти на более эффективную из доступных схем лечения или же прекратить терапию и ожидать появления новых препаратов.

Продолжение на стр. 34.

Пегасис

пегилированный интерферон альфа-2a

- оригинальная молекула^{1,2}
- независимый предиктор достижения УВО^{3,4,6,7}
 - даже у трудных пациентов*
- доказанная эффективность в новых рекомендациях по лечению ВГС⁵
- благоприятный профиль переносимости⁷
- высокая приверженность терапии³
- разрешен к применению у детей с 5 лет¹

[illegible][illegible]

*Цирроз, гепатит I, конфекция ВЧН, неответчик.

1. Інструкція по приміненню медичного імунобіологічного препарату Пегасис. Утверджено приказом МЗ України от 15.11.2013 №976 (змінення: приказ МЗ України от 18.02.2015 №76).

2. Patent for invention № 56989

3. Antonio Cox et al. Real-world outcomes in patients with chronic hepatitis C: primary results of the PROBE study // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014; 26: 388-395

4. Aavast T, Thorlund K, Houser G, Mabrouk M, Stimac D, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: Systematic Review of Randomized Trials // Hepatology 2010; 51: 1176–1184.

5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol. 60: 392–420

6. Hauser G, Avard T, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C (Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2014.

7. Zeng J, Wang et al. Gastroenterology Research and Practice Volume 2013, Article ID 734929, 11 pages

Інформація надана в скороченій формі. Без детальної інформації касательно препарату Пегасис: приведена інструкція по приміненню медичного імунобіологічного препарату (утверджено приказом МЗ України № 976 от 15.11.2013 (змінення: приказ МЗ України от 18.02.2015 №76)). Переклад ми детально ознайомилися з інструкцією по приміненню медичного імунобіологічного препарату. Сертифікат про державну реєстрацію МЗ України №223/12-300200000000 от 15.11.2013. Інформація для професійональної діяльності медиків та лікарів державної реєстрації.

ООО «ПШУ УКРАЇНА», Київ, ул. П.Гарна
Тел.: +380 44 354 30 30; Факс: +380 44 354 30 31
www.pshu.ua

ООО «РОШ УКРАИНА» г. Киев, ул. П.Саварданового, 33
Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41
www.roche.ua

UA.PEG.15.003

Вірусний гепатит С: нужен ли нам интерферон?

Продолжение. Начало на стр. 32.

Определить предполагаемую эффективность ПВТ можно на основании двух групп предикторов: первые могут быть оценены до начала лечения и являются менее точными, вторые анализируются в процессе терапии. Рассмотрим дальнейший отбор пациентов в зависимости от генотипа HCV.

Традиционно наиболее значимыми предикторами для оценки эффективности ПВТ до начала лечения являются генотип вируса, вирусная нагрузка, стадия заболевания печени (наличие или отсутствие ЦП), полиморфизм гена IL28B. Чем эффективнее предполагаемая схема лечения, тем меньше количество предикторов и сила их влияния на конечные результаты терапии. Например, согласно результатам исследования SPRINT-2, в которое включались пациенты с ХГС 1 генотипа, ранее не получавшие лечение, количество факторов и сила их влияния на результаты более эффективной тройной терапии (ТТ) меньше по сравнению с двойной терапией (ДТ): число предикторов, обуславливающих разницу в частоте достижения УВО >10% при наличии/отсутствии предиктора у больных, находящихся на ДТ, больше, чем у пациентов, получающих ТТ (соответственно 6 и 3 предиктора). Совершенно очевидно, что у больных, у которых отсутствуют неблагоприятные критерии, ожидаемые результаты лечения могут быть очень хорошими.

При благоприятном генотипе (СС), отсутствии тяжелой фиброза и низкой вирусной нагрузке вероятность достижения УВО максимальна (83,3%). Очевидно, что таким пациентам изначально следует рекомендовать ДТ, так как проведение ТТ нецелесообразно: шансы на достижение УВО не увеличатся, в то время как стоимость лечения и частота развития побочных эффектов существенно возрастут. К сожалению, идеальных кандидатов на ДТ не так много. В цитируемом исследовании их удельный вес составлял только 5,3%.

При благоприятном генотипе (СС), но наличии одного из двух отягчающих факторов прогноза результаты ДТ могут быть хорошими (69-74%), хотя и не оптимальными. Это примерно еще 14% пациентов. У большинства из них будет достигнут УВО на фоне ДТ, но тем, у которых лечение окажется неэффективным, потребуется перевод на ТТ.

Очевидно, что у остальных пациентов (около 80%) результаты ДТ будут ниже оптимальных. Тем не менее шансы достичь УВО на фоне ДТ имеют около 30% больных с неблагоприятным генотипом гена IL28B и 42,4% пациентов с благоприятным генотипом, но двумя отягчающими факторами факторами одновременно (в совокупности это еще около 25% популяции больных с ХГС). Этим пациентам следует проинформировать о возможности излечения двумя препаратами, однако предупреждать о высокой вероятности перехода на ТТ в случае неэффективности терапии. Об этом позволяет судить оценка эффективности вирусологического ответа на ПВТ. У больных с быстрым вирусологическим ответом (БВО), а это примерно 25% от общего числа пролеченных пациентов, шансы на излечение выше, чем у больных без БВО: 80,0 против 26,6%. У пациентов с фиброзом F0-F2 только наличие двух неблагоприятных факторов одновременно снижает шансы на излечение <80%. У больных с тяжелым фиброзом наличие хотя бы одного неблагоприятного предиктора снижает вероятность достижения УВО меньше оптимального порога 80%.

Таким образом, если руководствоваться предикторами развития УВО, полученными во время лечения, ДТ продолжат около 15% пациентов с шансом достижения УВО более 80%. У остальных (85%) больных после 4 нед терапии встанет вопрос о необходимости назначения третьего компонента лечения – ВОС или TVR. Данная терапия увеличивает шансы на излечение как больных, ранее не получавших лечения, так и неответчиков на предшествующий курс терапии. Однако в соответствии с принятым алгоритмом на ТТ будут переведены больные без БВО или же с БВО, но

Категория пациентов	Частота достижения УВО, %
Не получавшие лечения	70-71
С БВО	
Получавшие лечение длительностью 24 нед	96
Получавшие лечение длительностью 48 нед	96
С задержанным вирусологическим ответом	66-75
Без БВО	56
Неответчики на предшествующий курс лечения	
С рецидивом	69-75
Частичные ответчики	40-52
Чувствительные к ИФН по данным вводной фазы	73-79
Не чувствительные к ИФН по данным вводной фазы	33-34
В зависимости от генотипа	
СС	90-79
СТ	60-71
ТТ	61-73

с предикторами неблагоприятного ответа на лечение. У них следует ожидать худших результатов терапии, чем в проведенных для ВОС регистрационных исследованиях (табл. 6). Известно, что разница в частоте достижения УВО между пациентами с БВО и без него составляет около 20-25%, поэтому прогнозируемая вероятность излечения среди наших больных без БВО – около 66% (табл. 7).

РНК HCV после 4 нед	УВО, n/N (%)					
	Ранее не получавшие лечение			Ранее получавшие лечение		
	ПР/48 n=363	ВОС/ЛОО n=368	ВОС/48 нед n=366	ПР/48 n=80	ВОС/ЛОО n=162	ВОС/48 нед n=161
+ve	136/34 (39,7)	230/349 (65,9)	236/349 (67,6)	17/79 (21,5)	95/156 (60,9)	105/15 (66,5)
-ve	29/30 (96,7)	17/19 (89,5)	18/20 (90,0)	2/2 (100)	0/0 (0)	2/2 (100)

Примечание: ЛОО – лечение, основанное на ответе.

Это меньше принятого нами оптимального уровня, поэтому чтобы выделить пациентов с высокими (более 80%) шансами на излечение, следует оценить предикторы ответа на ТТ, которые могут быть получены в ходе лечения.

Согласно результатам метаанализа оценка ответа на 8-й неделе терапии ВОС/ПР имеет чрезвычайно высокое прогностическое значение. Так, отсутствие вируса (наблюдается приблизительно у 60% пациентов, ранее не получавших лечение, и у 49% – с негативным опытом ПВТ в прошлом) позволяет прогнозировать развитие УВО более чем у 85% больных, что соответствует оптимальным результатам терапии. Напротив, снижение вирусной нагрузки менее чем на 3 log10 свидетельствует о мизерных шансах на излечение (0-6%).

Похуже правило отмены терапии существует и для TVR: у пациентов с вирусной нагрузкой, превышающей 1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе ТТ, лечение следует прекратить.

Таким образом, высокие (более 80%) шансы на излечение имеют только больные с неопределяемым уровнем РНК после 8-й недели терапии ВОС (TVR)/ПР. Они должны продолжать лечение в течение 28 нед при отсутствии ЦП или 48 нед – при его наличии (лечение TVR всегда длится 12 нед). Если изменения вирусной нагрузки незначительны (снижаются менее чем на 3 log10 по сравнению с исходной) при лечении ВОС, или же она превышает 1000 МЕ/мл при терапии TVR, лечение должно быть прекращено.

Наибольшие трудности возникают при ведении пациентов, у которых вирусная нагрузка снизилась более чем на 3 log10, но определяется. Шансы на достижение УВО у них зависят от выраженности фиброза, но в целом – не очень высокие (меньше оптимальных 80%).

Решить вопрос о том, стоит ли продолжать лечение в этой группе или же можно его прекратить в надежде на скорое появление новых ППД, очень сложно (рис. 1). С одной стороны, пациенты с минимальным или умеренным фиброзом могли бы подождать, хотя шансы на достижение УВО у них выше, чем у больных с ЦП. У пациентов с ЦП шансы минимальные, им необходимы новые препараты, однако и вероятность развития декомпенсации за время ожидания тоже велика. Таким образом, решить этот вопрос можно, полагаясь на собственный опыт и правильную субъективную оценку соотношения польза/риск от ожидания. И, безусловно, окончательное решение должно быть принято после обсуждения всех возможных вариантов с пациентом.

В Украине для больных, инфицированных 2/3 генотипом, существует возможность лечения лишь ПР. Шансы на развитие УВО, которые могут быть оценены до начала терапии, выше у пациентов молодого возраста, с минимальным/умеренным фиброзом (METAVIR <=F2), низкой вирусной нагрузкой, отсутствием значимых кофакторов прогрессии (коинфекции другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, злоупотребления алкоголем, жировой болезни печени).

В первую очередь результаты лечения зависят от генотипа вируса: в исследовании PROPHECY вирусологический ответ на стандартную терапию у больных ХГС, инфицированных 2 генотипом вируса, составил 71% и 61% – при инфицировании 3 генотипом. Эти различия нивелируются у пациентов с БВО (частота достижения УВО составляет 90% при 2 генотипе и 85% – при 3 генотипе). У пациентов без БВО различия весьма существенны: УВО развивается у 69% инфицированных 2 генотипом и только у 40% – 3 генотипом. Влияние высокой вирусной нагрузки на результаты лечения больных со 2 генотипом вируса невелико, в то время как у пациентов с 3 генотипом – весьма значимо: вероятность достижения УВО составляет 86% при низкой (менее 600 тыс. МЕ/мл) и 70% – при высокой вирусной нагрузке. Независимо от генотипа у пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом результаты хуже: частота достижения УВО у них составляет 57-61% против 76%, если фиброз отсутствует или минимальный. Полиморфизм гена IL28B важен у больных без БВО: частота достижения УВО у таких пациентов составляет 29% при аллели ТТ, 67% – СТ и 87% – СС.

Исходя из этого, сокращение продолжительности лечения до 16 нед возможно только у больных с БВО при отсутствии неблагоприятных предикторов развития УВО и, скорее, у пациентов, инфицированных 2 генотипом вируса по сравнению с больными с 3 генотипом. Пациенты с БВО, благоприятным вариантом аллеля гена IL28B без тяжелого фиброза, но имеющие другие факторы риска, должны получать лечение на протяжении 24 нед. Если у больного имеется СТ или ТТ вариант аллеля гена IL28B, фиброз F3/4, то даже при наличии БВО следует рассмотреть возможность терапии в течение 48 нед. Столько же должны лечиться пациенты без БВО, но с ранним или задержанным вирусологическим ответом на терапию. Всем больным с неблагоприятными предикторами излечения следует рекомендовать назначение РБВ в зависимости от массы тела.

В соответствии с приведенными данными EASL в 2011 году был подготовлен алгоритм лечения больных, инфицированных 2/3 генотипами вируса, который актуален в Украине и сегодня (рис. 2).

Таким образом, несмотря на появление в скором будущем безинтерфероновых режимов терапии, лечение ПР в Украине еще некоторое время будет оставаться актуальным. В первую очередь из-за доступности, во вторую – за счет высокой эффективности при сочетании с SOF/SIM при всех генотипах (только SOF) независимо от выраженности фиброза и наличия предшествующего опыта лечения.

Список литературы находится в редакции.

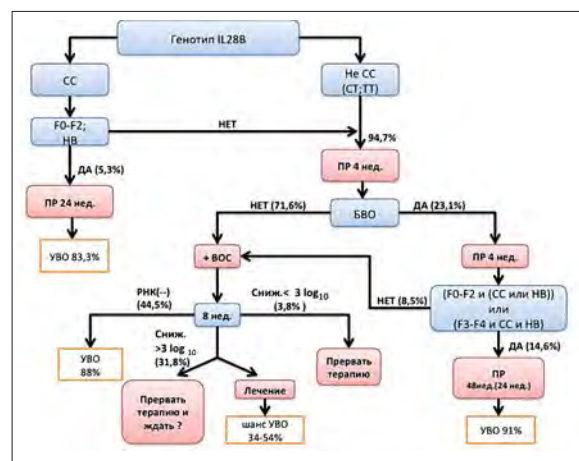


Рис. 1. Алгоритм отбора больных с 1 генотипом на ПВТ и мониторинга ее эффективности (на примере использования ВОС)

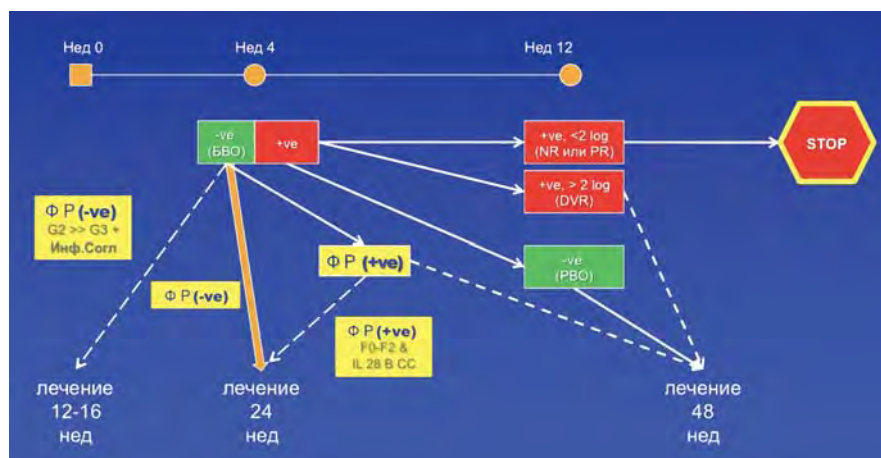


Рис. 2. Актуальный для Украины алгоритм лечения больных ХГС 2/3 генотипа ПР
ФР – факторы риска: ИМТ >25 кг/м² или высокая вирусная нагрузка, или F3/4

Антихеликобактерная терапия: как сегодня повысить ее эффективность?

По материалам XVII Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины (16-17 апреля, г. Киев)

С момента открытия этиологической роли *H. pylori* в развитии патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) эрадикационная терапия стала одной из наиболее часто применяемых тактик в гастроэнтерологии. Ответом микроорганизма стала адаптация к новым условиям, выработка устойчивости к действию компонентов лечения. В ближайшем будущем не предвидится появления принципиально новых антибиотиков, потому задача сегодняшнего дня – рационально использовать весь доступный арсенал средств и способов улучшения результатов антихеликобактерной терапии. Данной проблеме посвятили несколько лекций ведущие гастроэнтерологи Украины.

Доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеенко (ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины») напомнила слушателям,



что *H. pylori* является наиболее «успешным» патогеном человека, который колонизировал до 50% населения Земли. Инфицированность в Восточной Европе, по данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, составляет около 70%. Эрадикация *H. pylori* в настоящее время является этиотропной терапией хронического гастрита, пептических язв, а также частью стратегии профилактики рака желудка, лечения других кислотозависимых и функциональных заболеваний ЖКТ. Однако со временем эффективность классических схем антихеликобактерной терапии снижается вследствие формирования устойчивости возбудителя к ее антибактериальным компонентам.

По данным метаанализов, в Европе отмечается рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам, в связи с чем снижается эффективность эрадикации при использовании стандартной тройной терапии, а также схем второй линии с левофлоксацином (L. Fischbach et al., 2007; F. Megraud et al., 2009). В Украине многоцентровые исследования чувствительности *H. pylori* к антибиотикам не проводились, а данные, полученные в отдельных клинических центрах в г. Киеве, Донецкой и Львовской областях, неоднородны (С.М. Ткач, 2013; А.Э. Дорофеев, 2012; А.Л. Демидова, 2008).

Г.Д. Фадеенко процитировала известного специалиста в области изучения инфекции *H. pylori* — профессора F. Megraud (Франция), который рекомендует обратить внимание на схемы с препаратами висмута, особенно в регионах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (F. Megraud, 2011). Эти рекомендации перекликаются с положениями Маастрихтского консенсуса IV. Квадротерапия с висмутом рекомендуется в качестве альтернативы тройной схеме для регионов с низким уровнем кларитромицинрезистентности в первой линии выбора, а также как альтернатива схемам с фторхинолонами во второй линии выбора. Для регионов с высокой кларитромицинрезистентностью тройная схема в настоящее время не рекомендуется, поскольку ее эффективность уже не достигает 80%, а квадротерапия с висмутом предлагается в качестве оптимального выбора первой линии. Подобные критерии выбора терапии рекомендуются и в Украине.

Свойства солей висмута разрушать клетки *H. pylori* в среде желудка были впервые описаны лауреатом Нобелевской премии в области медицины, одним из первооткрывателей этиологической роли этого микроорганизма в развитии заболеваний ЖКТ, австралийским исследователем Б. Маршаллом. Эффективность висмутсодержащих схем подтверждается рядом современных исследований. Классическая квадротерапия длительностью 14 дней у пациентов, у которых ранее не проводилась эрадикация, эффективна в 97,1% случаев (С.О. Salazaar et al., 2012), а добавление висмута к стандартной тройной схеме способствует повышению уровня эрадикации на 8-14% (F.H. Mu et al., 2007; M.R. Ghadir et al., 2011; H. Fakheri et al., 2012; C.H. Cuo et al., 2013).

В исследовании Q. Sun и соавт. (2010) сравнивалась эффективность стандартной тройной схемы (ингибитор протонной помпы (ИПП) + амоксициллин + кларитромицин) и такой же терапии, но с добавлением висмута трикалия дицитрата в дозе 480 мг, длительностью 7 или 10 дней. Результаты составили 73, 80 и 93,7% эрадикации соответственно. Эрадикация в подгруппе пациентов с кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori* была достигнута в 84,6% случаев.

По мнению эксперта в области изучения инфекции *H. pylori*, профессора P. Malfertheiner (Германия), результаты этих исследований подтверждают способность висмута трикалия дицитрата преодолевать кларитромицинрезистентность у больных, инфицированных устойчивыми

штаммами *H. pylori*. При этом нет необходимости предварительно исследовать чувствительность к антибиотикам. Висмута трикалия дицитрат является ключевым компонентом схемы, который обеспечивает более высокую эффективность стандартной тройной терапии (P. Malfertheiner, 2010).

Г.Д. Фадеенко представила результаты собственного исследования, в котором были продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость добавления препарата Де-Нол к стандартной тройной схеме (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + Де-Нол в течение 14 дней) у 60 пациентов с неосложненными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*.

В заключение профессор Г.Д. Фадеенко перечислила способы повышения эффективности антихеликобактерной терапии, актуальные для Украины.

- Соблюдение отечественных рекомендаций, которые разработаны в соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса IV (2010):

- применение двойных доз ИПП при повторном лечении (повышает эффективность на 6-10%, класс рекомендаций А);

- увеличение продолжительности лечения до 14 дней (повышает эффективность на 5%, класс рекомендаций А);

- одновременное назначение пробиотиков для уменьшения частоты развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и повышения приверженности пациентов к лечению (класс рекомендаций D).

- Использование качественных препаратов с доказанной эффективностью (для генериков — с доказанной биоэквивалентностью).

- Включение висмута трикалия дицитрата в стандартную схему тройной терапии первой линии.

- Индивидуальный подход к назначению схем лечения с учетом анамнеза применения антибиотиков.

- Контроль комплаенса.

Анализ причин успехов и неудач антихеликобактерной терапии продолжил в своем докладе **заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник.**



Лектор отметил, что помимо резистентности *H. pylori* к антибиотикам на эффективность эрадикации влияет ряд факторов со стороны пациента. Так, при избыточной массе жировой ткани увеличивается объем распределения лекарств, что приводит к снижению их эффективности. В результате успешность эрадикации у пациентов с ожирением составляет 55% по сравнению с 85,4% у лиц с индексом массы тела <25 кг/м² (L.S. Goodman et al., 2011; M.P. Pai et al., 2007). При наличии сахарного диабета 1 и 2 типа эффективность эрадикации снижается на 30%, что обусловлено развитием диабетической ангиопатии слизистых оболочек ЖКТ и нарушением абсорбции антибиотиков (M. Sargyn, 2003). Курение влияет на доставку антибиотика в слизистую оболочку за счет снижения желудочного кровотока и секреции слизи, изменяет активность CYP2C19 и фармакокинетику ИПП, а также нарушает активность и стабильность антибиотиков за счет стимулирования секреции соляной кислоты. У курящих пациентов эффективность эрадикации уменьшается на 8,4% по сравнению с некурящими (T. Suzuki et al., 2006).

И все же главной причиной снижения эффективности антихеликобактерной терапии С.Н. Скрыпник считает рост резистентности возбудителя к антибиотикам, которые длительное время широко применялись в схемах эрадикации. Оценке эффективности эрадикационной терапии посвящено 120 метаанализов рандомизированных контролируемых исследований. В настоящее время эффективность стандартной тройной схемы (ИПП +

кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) составляет 60 против 90% в середине 90-х годов XX века, что стимулировало поиск альтернативных схем и дополнительных способов усиления антихеликобактерной терапии (M. Gasparetto, 2012; D.X. Graham, 2010).

По данным метаанализов исследований с участием 1893 взрослых и 311 детей (A.C. Marin, 2013; F. Megraud, 2013), в Европе самые высокие показатели резистентности зарегистрированы к метронидазолу (34,9% взрослых, 25,7% детей) и кларитромицину (17,5% взрослых, 31,8% детей). Также заслуживает внимания растущая резистентность к левофлоксацину, который применяется в схемах эрадикации второй линии: 14,1 и 2,5% соответственно. Устойчивость к кларитромицину имеет самое большое значение, в то время как почти повсеместная высокая резистентность к метронидазолу может преодолеваться при сопутствующем назначении препаратов висмута.

Квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин в течение 10-14 дней) в настоящее время считается идеальной заменой стандартной тройной терапии. Согласно Маастрихтскому консенсусу IV квадротерапия с препаратом коллоидного висмута (ИПП + висмута субцитрат + метронидазол + тетрациклин в течение 10-14 дней) является терапией первой линии в странах с уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину >20%, а также остается альтернативой тройной схеме в первой линии для регионов с резистентностью к кларитромицину <20% (P. Malfertheiner et al., 2010). В связи с отсутствием препаратов висмута и тетрациклина в некоторых европейских странах были разработаны альтернативные схемы эрадикации — последовательная, сопутствующая (квадротерапия без висмута).

Висмут остается единственным средством антихеликобактерной терапии, к которому возбудитель не вырабатывает устойчивости. Коллоидный субцитрат висмута (КСВ, висмута трикалия дицитрат — препарат Де-Нол) растворяется в 20-100 раз лучше, чем другие препараты висмута, и благодаря сочетанию нескольких механизмов угнетения ферментных систем *H. pylori* действует на вегетативные и кокковые формы бактерий.

Кроме того, многочисленные исследования демонстрируют, что КСВ благодаря уникальным физико-химическим свойствам оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой оболочки. В полости желудка препарат образует хелатные соединения с гликопротеинами эпителиоцитов в виде защитной пленки с вяжущими и противовоспалительными свойствами на поверхности язв и эрозий. КСВ стимулирует синтез простагландина Е, образование слизи и бикарбонатов, приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефектов слизистой оболочки, уменьшает активность пепсина и пепсиногена. Перечисленные эффекты повышают стойкость желудочного эпителия к агрессивным факторам (пепсину, соляной кислоте, желчным кислотам), а также способствуют заживлению дефектов слизистой оболочки.

По данным некоторых авторов, КСВ также обладает антиоксидантными свойствами: подавляя перекисное окисление липидов, предотвращает альтерацию ДНК эпителиоцитов и снижает вероятность мутаций, ассоциированных с раковым перерождением (M.B. Grisham et al., 2000).

В схемах антихеликобактерной квадротерапии КСВ является важным компонентом, к которому *H. pylori* не имеет ни первичной, ни приобретенной резистентности. Эффективность эрадикации при продолжительности квадротерапии 14 дней достигает 91% (B. Ergul, Z. Dogan et al., 2013).

Лектор привел результаты рандомизированного исследования эффективности четырех вариантов висмутсодержащей квадротерапии (X. Liang et al., 2013), согласно которым у пациентов после неудачной первой попытки лечения частота эрадикации составила от 83,8% (с амоксициллином и тетрациклином) до 95,2% (с амоксициллином и фуразолидоном).

Таким образом, 14-дневная квадротерапия с висмутом остается в числе схем первой линии с неизменно высокими результатами эрадикации, а дополнительные цитопротекторные свойства КСВ служат весомым аргументом в пользу выбора такой терапевтической стратегии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Е.Г. Манжалій, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; О.М. Бака, Лікарня для вчених НАН України, м. Київ

Мікробіота, метаболізм та неалкогольна жирова хвороба печінки

За матеріалами монотематичної конференції Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки

26-28 лютого 2015 року у м. Інсбрук (Австрія) відбулася монотематична конференція Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) «Мікробіота, метаболізм та неалкогольна жирова хвороба печінки», у роботі якої взяли участь делегати з багатьох країн світу, у тому числі з України. Провідні фахівці з країн Європи та Америки доповіли про сучасні досягнення у дослідженні мікробіоти, розвитку метаболічних порушень та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Крім того, учасники конференції мали унікальну можливість обговорити новачі з провідними гепатологами, мікробіологами, гастроентерологами.

У вступній промові голова організаційного комітету **Herbert Tilg** наголосив, що НАЖХП в останні роки розглядають як одне з найбільш поширених захворювань печінки у всьому світі паралельно з пандемією ожиріння. НАЖХП характеризується широким спектром проявів від простого стеатозу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Встановлено, що порушення обміну речовин і запалення відіграють вирішальну роль у розвитку ожиріння та пов'язаних із ним розладів, у тому числі НАЖХП. Окрім того, на підставі результатів проведених досліджень можна припустити, що ключову роль у виникненні метаболічних та імунних процесів, які є рушійними силами при цих захворюваннях, відіграє кишкова мікробіота, що бере участь у розвитку печінкового стеатозу та запалення за участю певних toll-like рецепторів (TLR) і прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α (TNF α). Доповідач зазначив, що на сьогодні більшість даних стосовно мікробіоти та ожиріння, НАЖХП отримано завдяки проведенню досліджень на тваринах. Однак останнім часом з'явилися докази стосовно ролі кишкової мікробіоти в розвитку НАЖХП у людей. Так, у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) спостерігаються синдром надмірного бактеріального росту, порушення кишкової проникності, збільшення рівня циркулюючих ендотоксинів та TNF α . Результати проведених клінічних досліджень кишкового мікробіому підтвердили наявність значних відмінностей за типами, сімействами та родами домінуючих мікроорганізмів у здорових осіб та хворих із НАСГ. Так, у пацієнтів з ожирінням, НАСГ і здорових осіб значно відрізняються співвідношення *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* та *Escherichia*. Крім того, останнім часом дослідження підтверджують існування схожих для ожиріння і цукрового діабету 2 типу «кишковомікробіотичних ознак», які в майбутньому дадуть змогу диференціювати пацієнтів із жировою інфільтрацією печінки і НАСГ та з'ясувати, що лежить в основі патологічних механізмів НАСГ.

З доповіддю про значення про- та протизапальних типів харчування у розвитку НАСГ виступила професор **Ina Bergheim** з Німеччини. За її словами, результати низки досліджень, проведених у людей та на тваринах, свідчать про те, що переважання у раціоні продуктів із високим вмістом жиру та холестерину, а також вживання певних вуглеводів, таких як фруктоза, можуть призвести до розвитку НАЖХП. Було показано, що у пацієнтів з НАЖХП спостерігається не тільки підвищення калорійності раціону, а і вживання багатьох на фруктозу продуктів. Надмірне споживання фруктози збільшує ризик розвитку більш пізніх стадій захворювання (фіброзу). Крім того, в деяких дослідженнях продемонстровано, що, окрім способу життя та генетичних факторів, у патогенезі НАЖХП певну роль може відігравати збільшення проникності бактеріальних ендотоксинів. Наприклад, встановлено, що пацієнти з різними стадіями НАЖХП страждають на ендотоксемію, яка пов'язана з підвищеною проникністю кишкової стінки і зменшенням вмісту протеїнів щільного зв'язку (tight junction proteins), а також підвищеною експресією TLR та сигнальних каскадів у тканині печінки. На підставі результатів досліджень, що проводилися на тваринах, у харчуванні яких переважали продукти, багаті на фруктозу, доведено, що підвищена транслокація бактеріальних ендотоксинів з просвіту кишечнику та подальша активація TLR-4-залежних сигнальних каскадів у печінці можуть бути критичними факторами у розвитку НАЖХП. З'ясовано, що при тривалому прийомі фруктози зменшується кількість протеїнів щільного зв'язку у слизовій оболонці верхніх відділів тонкої кишки, підвищується рівень ендотоксинів у порталній вені та індукуються TLR-4-залежні сигнальні каскади в печінці. Схожі результати були отримані в досліді на тваринних моделях, коли використовували дієти, збагачені жиром. Дієти з обмеженням вживання цукру, але збагачені пробіотиками та іншими нутрієнтами (вторинними сполуками рослинного походження), можуть не тільки бути корисними при лікуванні порушень функції печінки, а й сприяти корекції

рівнів ендотоксинів. Таким чином, модифікація дієти або прийом пробіотиків впливають на кишкову мікробіоту та проникність кишкової стінки і можуть бути ефективними під час лікування НАЖХП.

Доповідь **Eleonora Scorletti** з Великої Британії була присвячена зв'язку НАЖХП із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Її презентація була сфокусована на клінічних даних, що підтверджують концепцію НАЖХП як мультисистемної хвороби з високим серцево-судинним ризиком. У хворих на НАЖХП дуже часто спостерігаються ознаки метаболічного синдрому (МС), а також безліч інших факторів ризику ССЗ (рис. 1).



Рис. 1. Фактори ризику ССЗ, асоційовані з НАЖХП

Цей висновок має важливе клінічне значення для розвитку майбутніх серцево-судинних подій у таких пацієнтів. Згідно з результатами метааналізу 27 досліджень існує тісний зв'язок між НАЖХП і атеросклерозом, що підтверджують гістологічно або за допомогою методів візуалізації та кількох маркерів субклінічних проявів атеросклерозу, таких як збільшення товщини інтими-медії сонної артерії (16 досліджень), збільшення кальцифікації сонної артерії (7 досліджень), порушення вазодилатації (7 досліджень) та артеріальної жорсткості (6 досліджень). Усі ці асоціації були незалежними від класичних факторів ризику ССЗ і МС у широкому діапазоні груп пацієнтів. Було проведено близько 20 ретроспективних і проспективних досліджень, встановлено зв'язок між НАЖХП, діагностованою за допомогою біопсії або візуалізації, та ризиком розвитку фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій. Крім того, НАЖХП є фактором ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та гіпертензії — двох важливих факторів ризику виникнення ССЗ. Що стосується НАЖХП, діагностованої за допомогою візуалізації, результати низки великих перспективних досліджень також незмінно свідчать про те, що вона асоціюється з підвищеним ризиком фатальних і нефатальних СС-подій незалежно від встановлених СС-факторів ризику в осіб з або без цукрового діабету 2 типу. Автори метааналізу, опублікованого у 2011 році, дійшли висновку, що у хворих на НАЖХП ризик фатальних і нефатальних СС-подій був удвічі вищим.

Сьогодні стає очевидним, що розвиток НАЖХП пов'язаний з порушеннями обміну речовин у міокарді. Результати досліджень доводять, що у пацієнтів з підвищеним вмістом жиру у печінці одночасно спостерігається збільшення вмісту жиру в міокарді.

Цікаво, що кардіальний стеатоз є сильним предиктором діастолічної дисфункції; аналогічні результати також було отримано у дітей з НАЖХП. Нещодавно було показано, що помірно підвищений рівень печінкових трансаміназ

незалежно пов'язаний із збільшенням частоти випадків фібриляції передсердь (ФП) у когорті Framingham Heart Study. Доповідач **Eleonora Scorletti** зазначила, що її група отримала докази підвищеного ризику виникнення ФП за наявності НАЖХП. Останні дані свідчать, що НАЖХП також незалежно пов'язана зі збільшенням інтервалу QT, тобто є потужним предиктором шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті, що може частково пояснити підвищену смертність від ССЗ у осіб із НАЖХП. Нарешті, наявність атеросклерозу аортального клапана також пов'язана з НАЖХП незалежно від встановлених факторів ризику ССЗ.

Mark Hull з Великої Британії присвятив свою доповідь зв'язку між НАСГ та розвитком ГЦК і позапечінкових злоякісних пухлин. Наявність НАЖХП асоціюється з підвищеним ризиком розвитку як ГЦК, так і деяких пов'язаних з ожирінням позапечінкових злоякісних пухлин, таких як колоректальний рак. НАЖХП є однією з головних причин виникнення ГЦК. У більшості випадків ГЦК розвивається на тлі цирозу, але хронічне запалення, пов'язане з НАСГ, також може стимулювати гепатоканцерогенез за відсутності цирозу. Етіологічний внесок місцевих проканцерогенних механізмів, пов'язаних із НАЖХП, включаючи запальну сигналізацію та ліпотоксичний мутагенез ДНК, порівняно із системними чинниками, пов'язаними з надмірною масою тіла, не з'ясований.

Наявність надмірної маси тіла асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку стравоходу і колоректального раку. Результати проведених досліджень свідчать про зв'язок між вісцеральним ожирінням, метаболічним синдромом та його біомаркерами при цукровому діабеті 2 типу і ризиком розвитку раку стравоходу (аденокарциноми) і колоректального раку (аденокарциноми), а також з передраковими ураженнями — метатлазією Барретта й аденомами прямої кишки. На сьогодні вважається, що етіологічні фактори, які спричиняють розвиток НАЖХП в осіб з надлишковою масою тіла, у тому числі хронічне запалення і кишковий дисбіоз, спільні для колоректального канцерогенезу. Таким чином, нічого дивного, що дані досліджень підтверджують зв'язок НАЖХП (зокрема НАСГ) із підвищеним ризиком розвитку колоректальної аденоми й аденокарциноми. Нині тривають масштабні дослідження з вивчення взаємозв'язку між НАЖХП і ризиком розвитку раку стравоходу у пацієнтів з ризиком виникнення стравоходу Барретта.

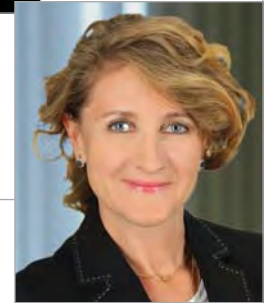
Незважаючи на те що існують певні методологічні проблеми під час проведення ретроспективних досліджень, зокрема сумнівність зворотного причинно-наслідкового зв'язку, надзвичайно важливо продовжувати дослідження впливу навмисної втрати ваги на пов'язаний з ожирінням ризик розвитку раку. Крім того, необхідно досліджувати ефект збільшення фізичних навантажень на перебіг НАЖХП та ризик розвитку позапечінкового (колоректального) раку.

Провідний європейський учений у галузі НАЖХП **Vlad Ratziu** із Франції висвітлює питання лікування НАСГ за допомогою сучасних та перспективних препаратів. На його думку, оптимальне лікування НАСГ має стати пріоритетом для гепатологів-практиків. Прогресування захворювання і труднощі, з якими стикаються пацієнти під час дотримання призначеної дієти і зміни способу життя, потребують розроблення спеціальної фармакотерапії НАСГ. Результати досліджень Trial PIVENS підтвердили, що інсуліносенситайзер піоглітазон і вітамін Е спроможні частково покращити гістологічну картину при НАСГ.

Тривають випробування з тестування препаратів із плеiotропною дією. Обетихолева кислота — агоніст фарнезодних X рецепторів (FXR) — чинить метаболічну і гепатопротекторну дію. Ця речовина зменшує ліпогенез і збільшує β -окислення жирних кислот, знижує глюконеогенез і покращує секрецію інсуліну, а також має протизапальну і, можливо, антифібротичну дію на печінку, нирки і кишечник. Дослідження Ib фази показало значне поліпшення стосовно всіх гістологічних змін при НАСГ і навіть при фіброзі.



Е.Г. Манжалій



О.М. Бака

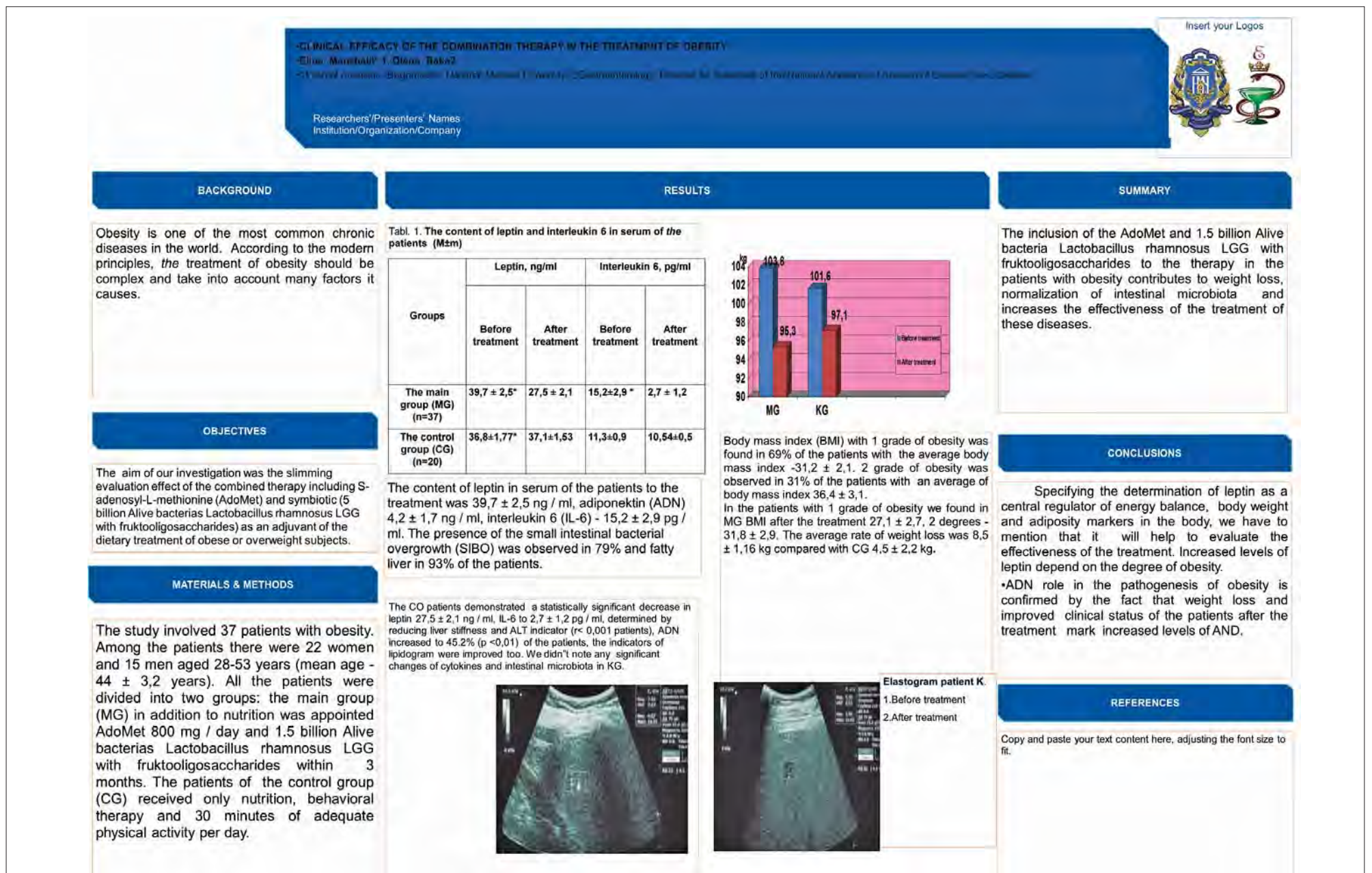


Рис. 2. Вигляд постерної доповіді українських науковців «Клінічна ефективність комбінованої терапії в лікуванні ожиріння», представленої на конференції

Професор Ratziu представив препарат-кандидат GFT505 – агоніст рецепторів PPAR α і PPAR σ . Результати клінічного випробування II фази, у якому взяли участь кілька сотень пацієнтів, продемонстрували підвищення у них чутливості до інсуліну, зменшення рівня дисліпідемії, системних запальних маркерів і активності печінкових ферментів.

Доповідач наголосив, що за результатами досліджень на тваринах в обох моделях із НАСГ та фіброзом печінки встановлено покращення не тільки при експериментальному стеатогепатиті, а й при фіброзі. Велике випробування II фази GFT505 триває.

Ще одним перспективним кандидатом у лікуванні захворювань печінки є сенікрівірок (CVC) – селективний інгібітор рецепторів CCR2 і CCR5. CVC пригнічує поповнення, міграцію та інфільтрацію прозапальних моноцитів до місця пошкодження печінки, що має вплинути на запалення в печінці, а також знизити активацію і міграцію клітин Купфера і зірчастих клітин печінки (антифібротичний ефект). Під час майбутніх досліджень необхідно визначити, чи чинить CVC вплив на інсулінорезистентність жирової тканини через модуляцію запалення. Зараз триває велике випробування II фази CVC у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ.

Інші підходи спрямовані на пригнічення печінкового ліпогенезу через інгібування різних ферментів, які регулюють ліпогенез. Одним із таких кандидатів є арамхол, який продемонстрував виражений антистеатогенний ефект у щурів і здатний зменшувати вміст тригліцеридів у печінці людей. Нині триває велике дослідження II фази арамхолу порівняно з плацебо. Враховуючи те, що деякі з цих сполук можуть мати антифібротичний ефект, можливо, їх дія буде спрямована і на лікування стеатогепатиту.

Зовсім інший підхід застосовують у дослідженнях, у яких перевіряються антифібротичні молекули. Симтузумаб – це гуманізовані моноклональні антитіла, спрямовані проти ферменту LOXL2, який керує зшиванням колагенових волокон, що є ключем до прогресування фіброзу в печінці людей. Імуногістохімічні дослідження довели збільшення експресії LOXL2 у пацієнтів з фіброзом печінки, пов'язаним з вірусним гепатитом С і з НАСГ. У дослідженні III фази сьогодні тестують парентеральне введення симтузумабу у хворих на НАСГ як із цирозом, так і без нього.

Професор Ratziu вважає, що якщо антистеатогенні і антифібротичні препарати виявляться ефективними, це дасть можливість розробити індивідуальну патогенетичну терапію у хворих на НАСГ, спрямовану на припинення прогресування захворювання і профілактику цирозу печінки.



Українська делегація взяла активну участь у роботі конференції. Так, серед 82 постерних доповідей учених із різних країн світу 7 представили делегати з України. Е.Г. Манжалій та О.М. Бака, які є дійсними членами Європейської та Американської асоціацій з вивчення захворювань печінки, представили постерну доповідь «Клінічна ефективність комбінованої терапії в лікуванні ожиріння» (рис. 2). Мета нашого дослідження полягала в оцінці зниження ваги на тлі комбінованої терапії адеметіоніном та синбіотиком (1,5 млрд живих бактерій Lactobacillus rhamnosus з фруктоолігосахарідами).

Нами було обстежено 37 пацієнтів з ожирінням (серед них 22 жінки та 15 чоловіків віком 28-53 роки; середній вік $44 \pm 3,2$ року). Індекс маси тіла (ІМТ), що відповідає ожирінню 1 ступеня, виявлено у 69% хворих середнього віку $31,2 \pm 2,1$ року, 2 ступеня – у 31% пацієнтів середнього віку

$36,4 \pm 3,1$ року. Вміст лептину в сироватці крові хворих перед лікуванням становив $39,7 \pm 2,5$ нг/мл, адипонектину (АДН) – $4,2 \pm 1,7$ нг/мл, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) – $15,2 \pm 2,9$ пг/мл. Наявність синдрому надмірного бактеріального росту виявлено у 79% хворих, жирову інфільтрацію печінки – у 93% пацієнтів. Залежно від лікування учасників розподілили на дві групи. В основній групі (ОГ) додатково до раціонального харчування було призначено адеметіонін 800 мг/добу та синбіотик упродовж 3 міс. Хворі контрольної групи (КГ) отримували лише збалансоване харчування, поведінкову терапію та адекватні фізичні навантаження впродовж 30 хв/добу.

У результаті обстеження у хворих на ожиріння 1 ступеня в ОГ ІМТ після лікування становив $27,1 \pm 2,7$, з ожирінням 2 ступеня – $31,8 \pm 2,9$. Середній показник зниження маси тіла становив $8,5 \pm 1,16$ кг порівняно з таким у КГ – $4,5 \pm 2,2$ кг. У пацієнтів ОГ спостерігалось статистично достовірне зниження рівнів лептину $27,5 \pm 2,1$ нг/мл, ІЛ-6 до $2,7 \pm 1,2$ пг/мл; зменшення жорсткості печінки та показника аланінамінотрансферази, підвищення вмісту АДН у 45,2% пацієнтів, покращення показників ліпідограми. Достовірних змін рівня цитокінів та мікрофлори кишечника в КГ не виявлено.

Отже, включення адеметіоніну та синбіотика до терапії хворих з ожирінням може сприяти зниженню маси тіла, нормалізації мікрофлори кишечника та підвищувати ефективність лікування зазначених захворювань. Визначення вмісту лептину, який є центральним регулятором енергетичного балансу та маси тіла, а також маркером ожиріння в організмі, допомагає оцінити ефективність лікування. Підвищення рівня лептину залежить від ступеня ожиріння. Роль АДН у патогенезі ожиріння підтверджується тим фактом, що при зниженні ваги, покращенні клінічного стану хворих після лікування спостерігається підвищення рівня АДН.

Наше дослідження є актуальним, оскільки встановлено, що жирова тканина є потужним ендокринним органом, а ожиріння розглядається як запалення жирової тканини, при якому різко збільшуються продукція та секреція прозапальних адипокінів, відбувається дисрегуляція імунної системи. Утворюється хибне коло: порушення мікрофлори кишечника, накопичення ендотоксинів, дисбаланс цитокінової регуляції, надмірне накопичення вільних радикалів. Тема нашого дослідження співзвучна зі змістом доповідей багатьох європейських та американських фахівців, які були представлені на конференції.

J. Belsey, O. Epstein, D. Heresbach

Систематический обзор:

сообщения о побочных эффектах при пероральном применении фосфата натрия и полиэтиленгликоля

Введение

За последние 10 лет в трех систематических обзорах сравнивали эффективность растворов полиэтиленгликоля (ПЭГ) и фосфата натрия (ФН) для подготовки кишечника. В первом из них [1] анализировались результаты 8 исследований (n=1286), было показано отсутствие различий в частоте адекватного очищения толстой кишки (отношение рисков — ОР — для случайных эффектов 1,06; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,95-1,19). Во втором обзоре [2] по данным 16 исследований (n=3484) было установлено преимущество ФН (отношение шансов — ОШ — для фиксированных эффектов 0,75; 95% ДИ 0,65-0,88). Третий [3], основанный на результатах 24 исследований (n=4091), снова не выявил достоверных различий (ОШ для случайных эффектов 0,94; 95% ДИ 0,64-1,39). Ни в одном из трех метаанализов не было получено достоверных различий по частоте побочных эффектов. Более того, по данным самого большого метаанализа в группах ФН и ПЭГ не было зафиксировано клинически значимых серьезных побочных эффектов [3]. Такой результат не стал неожиданностью: относительно небольшие выборки пациентов, строгое соблюдение критериев включения и дозирования препаратов объясняют редкость серьезных побочных эффектов в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно если эти явления сами по себе редкие.

Однако в клинической практике потенциально опасные побочные эффекты проявляются чаще. Начиная с первого широкого внедрения ФН в режимы подготовки кишечника (в начале 1990-х годов) **было замечено свойство ФН вызывать серьезные и даже фатальные электролитные нарушения.** Наблюдательный комитет по лекарственным побочным эффектам (Adverse Drug Reactions Advisory Committee — ADRAC) Австралии впервые обратил внимание на эту опасность в 1997 г. [4]. В последующих публикациях соответствующих регуляторных органов Испании [5], Австрии [6], Канады [7] и США [8] эта проблема получила дальнейшую оценку с предостережением от применения ФН, в частности у пациентов с нарушенной экскрецией фосфатов почками.

В последние несколько лет была идентифицирована новая угроза — развитие необратимого повреждения почек вследствие нефрокальциноза (острой фосфатной нефропатии). Как и для описанных ранее электролитных нарушений, риск этого редкого побочного явления зависит от исходного состояния функции почек, а также повышается при сочетанном применении с диуретиками и ингибиторами АПФ [9].

Хотя применение ПЭГ не вызывает подобных опасений, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что оно также может вызывать электролитные нарушения, правда, в меньшей степени, чем ФН [10-18].

Целью данного обзора было проанализировать сообщения о побочных эффектах ФН и ПЭГ из доступных опубликованных источников, чтобы оценить риски, ассоциированные с применением обоих препаратов для подготовки кишечника.

В поиске литературных источников обнаружено 58 публикаций с описанием побочных эффектов у 131 пациента: 22 случая после перорального приема ПЭГ [22-40] и 109 случаев после приема ФН [4, 41-78]. Дополнительно обнаружено три сообщения о побочных явлениях у 5 пациентов после введения ПЭГ через назогастральный зонд [79-81].

Побочные эффекты ПЭГ

Сообщения о побочных эффектах приема ПЭГ в основном касались нарушений натриевого баланса, повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие рвоты, аллергических реакций и аспирации при назогастральном введении.

Острые нарушения натриевого гомеостаза. Три автора сообщили о пяти случаях серьезных нарушений обмена натрия после использования ПЭГ [22-24]. В четырех случаях наблюдались гипонатриемия и гипергидратация, которые вызвали спутанность сознания. В трех случаях водная интоксикация сопровождалась судорогами. Один пациент умер. Поскольку суммарные показатели накопления воды и потери натрия, ассоциированные с очищением кишечника при использовании ПЭГ, обычно не превышают 700 мл и 30 ммоль соответственно [25], предполагается, что причиной этих побочных эффектов могло быть неадекватное выделение антидиуретического гормона, вызванное стрессом, рвотой, одновременным приемом других лекарств (тиазидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) или сопутствующими заболеваниями.

В пятом случае [22] у пациента с терминальной стадией болезни почек после приема ПЭГ развилась глубокая гипернатриемия вследствие дегидратации, что привело к смерти пациента. Данное состояние было обусловлено рвотой, диареей и неспособностью перорально принимать жидкость. Авторы упоминают еще один подобный случай фатальной гипернатриемии, но не сообщают деталей.

Повреждения верхних отделов ЖКТ вследствие рвоты. Восемь авторов [26-33] сообщили о семи случаях синдрома Мэллори-Вейсса и трех случаях перфорации пищевода, вызванных рвотой после употребления растворов для подготовки кишечника на основе ПЭГ. Возраст пациентов составлял от 59 до 79 лет. Случаи, скорее всего, не были связаны с какими-либо коморбидными состояниями. Все больные выздоровели после консервативного лечения в случаях синдрома Мэллори-Вейсса и после хирургических вмешательств по поводу перфораций.

Еще в одном сообщении упоминался пациент мужского пола (возраст не указан), которому предстояла колектомия по поводу дивертикулеза [34]. **После приема 4 л раствора на основе ПЭГ и электролитов для подготовки к операции пациент испытывал сильную боль в животе, которая, как было установлено во время вмешательства, была вызвана перфорацией дивертикула сигмовидной кишки. Пациент выздоровел.**

Аллергические реакции и другие случаи. ПЭГ — это сложный органический полимер и поэтому потенциальный аллерген. При анализе литературы найдены сообщения о двух случаях анафилаксии и одном случае

ангионевротического отека после использования ПЭГ 3350: в одном случае в стандартных дозах в качестве слабительного [35], в двух других — для подготовки кишечника к колоноскопии [36, 37]. Все три пациента выздоровели. Также сообщалось об одном случае генерализованной крапивницы после употребления ПЭГ [38].

В двух клинических случаях описаны другие явления: один эпизод ухудшения сердечной недостаточности у пациента с диабетом, левожелудочковой недостаточностью III класса и гастропарезом [39], а также случай острого панкреатита, возможно, вследствие растяжения двенадцатиперстной кишки и панкреатического рефлюкса [40]. Оба пациента выздоровели.

Аспирация после назогастрального введения. Введение больших объемов через назогастральный зонд опасно тем, что пациент не может контролировать поступление жидкости. В литературе описано пять случаев аспирации ПЭГ [79-81]: три у взрослых добровольцев [81], один у седированного пациента с деменцией [80] и один у пятилетнего ребенка, которого лечили от запора [79]. В трех случаях у взрослых возникли рвота и аспирация. В педиатрическом случае не ясно, развилось такое же состояние или был неправильно установлен назогастральный зонд. Один взрослый больной умер от бронхопневмонии [81], а другой перенес инсульт и остался с резидуальным дефицитом [80]. Двое остальных взрослых и ребенок выздоровели.

Побочные эффекты ФН

Побочные эффекты, связанные с приемом ФН, можно отнести к трем группам: 1) острые нарушения кальциевого и электролитного гомеостаза (n=46); 2) почечная недостаточность в отдаленном периоде вследствие нефрокальциноза (n=26); 3) афтозные язвы слизистой оболочки толстой кишки (n=37).

Острые нарушения кальциевого и электролитного гомеостаза. С 1971 по 2006 год сообщалось о клинически значимых расстройствах метаболизма у 46 пациентов [4, 41, 68]. В 39 случаях ФН использовался в качестве препарата для очистки кишечника перед колоноскопией, бариевой клизмой или операциями. В большинстве случаев ФН применялся самостоятельно в форме раствора или в таблетках. В пяти случаях пероральный прием комбинировали с одной или несколькими клизмами ФН, а в двух случаях пациенты по невнимательности приняли раствор ФН для клизм перорально.

Токсичные эффекты опосредованы системной абсорбцией ФН в количествах, превышающих возможности почечного клиренса, что приводит к компенсаторному вымыванию кальция, натрия и магния с последующим развитием метаболического ацидоза. Спектр клинических проявлений варьировал в зависимости от степени фосфатной перегрузки. При самой мягкой форме симптомы были обусловлены гипокальциемией: пациенты жаловались на периферические или околоротовые парестезии, в некоторых случаях наблюдались судороги. При развитии гипокалиемии и гипернатриемии на первый план выступали нарушения ритма сердца, сознания и судороги. При самом тяжелом варианте

возникали острая олигурическая почечная недостаточность, угнетение дыхания и остановка сердца.

Из 46 случаев 11 пациентов умерли непосредственно от метаболических нарушений, еще один пациент умер через 2 нед от бронхопневмонии [60]. Шесть пациентов выздоровели в результате короткого курса диализа, однако у седьмого функция почек ухудшилась и сохранялась потребность в продолжении диализа. Остальные 27 пациентов полностью восстановились после коррекции электролитного дисбаланса и поддерживающей терапии.

Отсроченная почечная недостаточность вследствие нефрокальциноза. В литературе найдено 26 случаев фосфатной нефропатии, ассоциированных с приемом ФН [69-75]. Из них 21 случай описан в одном клиническом центре по результатам ретроспективного анализа почечных биопсий [74]. Этот аудит был инициирован в связи с рядом случаев острой почечной недостаточности у пациентов с исходно сохранной функцией почек после перорального приема ФН для подготовки к колоноскопии. Авторы проанализировали гистологические находки нефрокальциноза среди 7349 биопсий, выполненных в лаборатории почечной патологии Колумбийского университета в течение 5 лет. Из 31 случая нефрокальциноза 27 наблюдались у пациентов, которых готовили к колоноскопии. В 21 случае было точно известно, что больные принимали в качестве препарата для очищения кишечника ФН при отсутствии данных о других причинах почечной недостаточности.

У этих пациентов, а также в других описанных случаях наблюдалась схожая картина острой почечной недостаточности с низкоуровневой протеинурией, которая проявлялась через несколько недель после колоноскопии. У большинства больных со временем функция почек восстановилась, хотя ни у одного не вернулась к исходному уровню. У четырех пациентов потребовалась заместительная терапия.

Афтозные язвы слизистой толстой кишки. Случаи наблюдения неглубоких афтозных язв или гиперемизированных кольцеобразных неязвенных возвышений на слизистой толстой кишки, преимущественно в ректосигмоидном отделе, описаны в публикациях нескольких клинических центров [76-78, 82]. На них также обращалось внимание в аудите Канадской ассоциации гастроэнтерологов [83]. По данным одного центра [76], при ретроспективном анализе 175 случаев последовательных колоноскопий у 7 (13,7%) из 51 пациента, которые для подготовки к процедуре использовали ФН, обнаружались афтозные язвы по сравнению с 4 (3,2%) из 124 пациентов, которые применяли пикосульфат натрия. В другом обзоре [77] сообщается о 17 случаях язвообразования после приема ФН при отсутствии признаков воспалительных заболеваний кишечника.

В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали риски афтозного язвообразования у пациентов, которые использовали ФН или ПЭГ для подготовки кишечника [78]. У 13 (24,5%) из 53 пациентов, которые принимали ФН, были обнаружены поражения слизистой по сравнению с 1 (2,3%) из 44 пациентов, принимавших ПЭГ. Эти результаты согласуются с данными

опроса канадских врачей [83], в котором 16% респондентов отметили, что наблюдали афтозные эрозии после применения ФН и только 1% — после применения ПЭГ.

Ни в одном из описанных случаев не возникали клинические последствия этого побочного эффекта. Дефекты слизистой заживали без вмешательства [84].

Обсуждение

К приведенным здесь данным следует относиться осторожно, ведь реальное количество назначений ФН и ПЭГ неизвестно, поэтому нельзя напрямую сравнивать количество случаев нежелательных явлений. Несмотря на это, сообщения о побочных эффектах следует воспринимать серьезно: хотя они и считаются редкими, но могут быть опасными. В случаях, которые анализировались в данном обзоре, 25% больных с метаболическими расстройствами умерли, а все пациенты, у которых развилась фосфатная нефропатия, остались с нарушенной функцией почек.

Невозможно оценить абсолютный риск перечисленных явлений для пациентов в реальной клинической практике, поскольку опубликованные случаи отражают лишь небольшую их часть. Национальные реестры фармакологического надзора являются еще одним источником информации о частоте побочных эффектов, но также содержат только те случаи, о которых добровольно сообщают клиницисты. О многих других случаях не упоминается, особенно если это незначительные нарушения. Частота сообщений может изменяться со временем, отражая общий уровень обеспокоенности медиков той или иной проблемой. Так, в 1998 г., когда Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США впервые опубликовало предупреждение о нефротоксичности ФН, частота сообщений об острой почечной недостаточности или нефрокальцинозе была пренебрежительно низкой. Но затем количество сообщений существенно возросло, и через 2 года, к декабрю 2007 г., среднее число ежеквартальных сообщений достигло 21,4 (всего 171). За этот же период было зарегистрировано всего 10 случаев почечной недостаточности, связанной с приемом любых форм ПЭГ [19, 21]. 51 случай нефрокальциноза отмечался после приема ФН и ни одного при использовании ПЭГ [20, 21].

Спектр и тяжесть побочных эффектов после приема ПЭГ и ФН отличаются. При использовании ПЭГ единственной часто упоминавшейся проблемой были капиллярные кровотечения в результате рвоты [26, 33]. Во всех этих случаях пациенты принимали большие объемы раствора (4 л), что, скорее всего, и вызвало рвоту. Доказано, что прием меньших объемов (1,5-2 л) с или без назначения прокинетиков обеспечивает эквивалентное очищение кишечника [90-95], поэтому целесообразно рекомендовать этот режим как базисный.

При введении ПЭГ через назогастральный зонд следует позаботиться о защите дыхательных путей, особенно у пациентов с высоким риском аспирации, при этом скорость инфузии не должна превышать 20-30 мл/мин [96].

В четырех случаях острой гипергидратации после приема ПЭГ, скорее всего, имело место неадекватное выделение антидиуретического гормона. И хотя это явление

слишком редкое, чтобы рекомендовать рутинный мониторинг диуреза у всех пациентов, следует обращать внимание на возможные нарушения сознания после приема раствора и при их появлении немедленно принять меры для коррекции гипонатриемии.

При использовании ФН самым частым первым признаком метаболических расстройств были парестезии ладоней и лица как следствие падения уровня кальция под влиянием перегрузки фосфатом. В большинстве случаев этот эффект предсказуем и зависит от способности почек выводить фосфаты. Производители препаратов ФН дают следующие рекомендации: 1) ограничивать суммарную суточную дозу препарата; 2) разделять дозу на два приема с промежутком 10-12 ч; 3) выпивать много воды (минимум 2 л). В недавнем обзоре еще раз подчеркнута важность достаточной гидратации при использовании как ФН, так и ПЭГ для подготовки кишечника [89]. По некоторым данным, в качестве жидкостей для поддержания адекватной гидратации предпочтительно использовать электролитные/углеводные растворы [87, 88].

Категорию высокого риска по развитию электролитных нарушений составляют пациенты пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями почек или сердечно-сосудистой патологией, а также лица, которые принимают препараты с диуретическим эффектом [97-99].

Что касается нефрокальциноза, то, по данным FDA, это осложнение чаще развивалось у женщин, принимавших диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов или нестероидные противовоспалительные препараты. Из опубликованного ряда случаев у большинства пациентов (у 17 из 26) была гипертензия, 16 принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. Только у одного пациента была превышена доза ФН. Возможно, что у остальных имела место недостаточная гидратация, этот фактор отмечен как потенциальная причина почечной дисфункции.

Общая рекомендация такова: если преимущества от использования ФН все же превосходят риски, необходимо измерить уровни электролитов крови и обратить внимание на водный баланс до и после приема раствора [8, 9].

Заключение

Подготовка кишечника — редкая причина ятрогенных расстройств, но серьезные осложнения, описанные в литературе, вероятно, остаются недооцененными. Колоноскопия как скрининговая процедура применяется все чаще, поэтому при выборе препарата для очищения кишечника следует индивидуально оценивать соотношение польза/риск.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ.
Дмитрия Молчанова

Belsey J., Epstein O., Heresbach D.
Systematic review adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2008 — 29. — 15-28.

MOVI-PUB-052015-32



Прим. ред.

В мае 2006 г. (обновлено 26 августа 2013 г.) на официальном сайте FDA было опубликовано уведомление с предупреждением о риске развития острого поражения почек при применении препаратов фосфата натрия и даны следующие рекомендации. Препараты фосфата натрия НЕ СЛЕДУЕТ применять:

- у детей до 18 лет;
- в сочетании с другими слабительными, содержащими фосфат натрия.

Препараты фосфата натрия следует применять с осторожностью:

- у пациентов старше 55 лет;
- у пациентов в состоянии дегидратации, с активным колитом, заболеваниями почек, замедленным кишечным транзитом;
- у пациентов, которые принимают препараты, влияющие на почечную функцию (диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, возможно также нестероидные противовоспалительные препараты).

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

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

РІАБАЛ

Відчуття внутрішнього комфорту



- ✓ Швидко усуває спазм шлунково-кишкового тракту та органів малого тазу завдяки селективній дії на М-холінорецептори¹;
- ✓ може безпечно застосовуватись у вагітних при годуванні груддю та дітей з 6 років, тому що відсутня системна дія препарату²;
- ✓ не маскує симптоми «гострого живота», тому може застосовуватись при будь-якому перебігу захворювання³;
- ✓ має прямі показання щодо лікування болю при панкреатиті, дискінезії жовчовивідних шляхів, холециститі, гастриті, виразці шлунка, циститі, пієліті, дисменореї⁴;
- ✓ має прямі показання щодо призначення перед ендоскопією та шлунково-кишковою рентгенографією⁵.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармеллоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого соляного розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодатції, затумення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату.

Р. н.: № UA/2908/03/01

Література:

1. Степанов Ю.М., Косинська С.В. Но-спазм(Ріабал) в комплексному лікуванні гастроентерологічних захворювань: Методичні рекомендації. – Київ, 2004
2. Симонова Е.В., Алейник Д.В., Пелех М.О., Володько Ю.Н. Опыт применения препарата «Риабал» в качестве премедикации при проведении эзофагогастродуоденоскопии // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №3(53). – С.95-99.
3. Денисова М.Ф., Донде С.М., Курдей Ю.В., Березенко В.С., Реминная Н.Т. Опыт применения препарата «Риабал» при лечении гастроэнтерологических патологий с проявлением синдрома абдоминальной боли у детей// Современная педиатрия. – 2006. - №2. – С. 73-74.
4. Нагорна Н.В., Острополец С.С., Бордюгова О.В., Волченська Т.В., Головина Т.В., Гречка Т.С. Метод реабілітації дітей молодшого шкільного віку з функціональною патологією шлунково-кишкового тракту// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. - №6. – С. 53-56.
5. Інструкція к препарату.

Абдоминальна біль і спазмолітики: не тільки симптоматическа терапія

Спастическа абдоминальна біль – одна из самых частых жалоб, которую предъявляют пациенты гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, семейных врачей. Купирование болевого синдрома является приоритетным направлением терапии, так как именно избавления от боли в первую очередь ждут пациенты, и от того, насколько врачу удастся это сделать, во многом зависят комплаенс и эффективность дальнейшего сотрудничества. Зачастую облегчить боль необходимо раньше, чем будет проведено обследование и установлен диагноз.

Наиболее частыми причинами боли в животе являются спазм гладкомышечного слоя стенки органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчевыводящих и мочевыводящих путей, а также повышенное внутрипросветное давление и нарушение продвижения содержимого по полному органу вследствие спастической дисфункции сфинктерного аппарата.

На первый взгляд спазм является вторичной защитной реакцией, а спастическая боль – лишь симптомом, который требует быстрого реагирования. Боль обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды. Однако эта защитная реакция может трансформироваться в патологическую хроническую боль и стать приоритетной проблемой для пациента. Хроническая или рецидивирующая боль запускает каскад патофизиологических реакций, в результате которых изменяется активность моторных рецепторов, возникает замедление продвижения содержимого по пищеварительному каналу, нарушается микроциркуляция. Рецепторный аппарат желудка и кишечника, в свою очередь, реагирует на растяжение сокращением гладкомышечных волокон, снова возникает спазм, спастическая боль, и патологический круг замыкается. Превращаясь из симптома в болезнь, боль значительно снижает качество жизни пациентов, истощает организм, нарушает функции органов и систем, лишает сна. В то же время боль является субъективным ощущением человека, которое врач должен понять и правильно интерпретировать. Боль связана с неприятными эмоциями, переживание которых способствует циркуляции болевых импульсов на уровне центральной нервной системы и хронизации ощущения боли уже в отрыве от первоначального источника. Подобные механизмы, вероятнее всего, лежат в основе патогенеза функциональных расстройств ЖКТ, которые характеризуются повторяющейся симптоматикой со стороны органов пищеварения при отсутствии органической патологии. Большинство функциональных расстройств – функциональная диспепсия, пилороспазм, дисфункция сфинктера Одди, синдром раздраженной кишки (СРК) – сопровождаются гиперкинетическими реакциями гладких мышц на обычные стимулы и развитием спазма.

Препаратами первой линии выбора при спастической боли являются спазмолитики. Они применяются при функциональных расстройствах ЖКТ, в патогенезе которых ключевую роль играют спазм, усиленная перистальтика и висцеральная гиперчувствительность, а также для симптоматического лечения при органических заболеваниях до выяснения их этиологии: при пептических язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни и др.

Боль является основной причиной обращения пациентов с обострениями хронического панкреатита за медицинской помощью. Уменьшить болевые ощущения, вызванные повышением давления в протоках поджелудочной железы, также позволяют спазмолитики.

В настоящее время повседневной реальностью, с которой сталкиваются терапевты и гастроэнтерологи, является коморбидность патологии органов пищеварения или ее сочетание с заболеваниями других органов и систем. Это диктует необходимость применения терапии, которая, с одной стороны, эффективно купирует спастическую боль любого происхождения и локализации, а с другой – не маскирует клиническую картину заболеваний и не мешает обследованию пациента. Этим критериям в наибольшей мере соответствуют спазмолитики. В отличие от анальгетиков они не только облегчают боль как симптом, но и ослабляют или полностью устраняют спазм гладких мышц внутренних органов – непосредственную причину боли. Их фармакодинамика основана на вмешательстве в механизмы мышечного сокращения. Расслабление гладкомышечных клеток способствует снижению тонуса стенки полого органа (кишки, желчных и панкреатических протоков), тем самым нормализуя его моторику. Снижение внутрипросветного давления устраняет ощущение боли, способствует пассажу содержимого ЖКТ, восстанавливая его функцию. Кроме того, устранение патологического спазма улучшает кровоснабжение и трофику органа (О.Я. Бабака, 2013).

Следует особо подчеркнуть, что назначение спазмолитиков, в отличие от сильнотонизирующих анальгетиков, не сопровождается блокадой механизмов болевой чувствительности и не затрудняет диагностику острой хирургической патологии. В некоторых случаях спазмолитики даже помогают подготовить ЖКТ к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию.

Сегодня в распоряжении врача имеется большой арсенал спазмолитиков, которые действуют на разные механизмы гладкомышечного спазма. По механизму действия спазмолитики классифицируются на миотропные (напрямую влияющие на биохимические процессы в гладкомышечных клетках либо избирательно действующие на отдельные гладкомышечные органы) и нейротропные (нарушающие передачу нервных импульсов в вегетативных ганглиях или окончаниях вегетативных нервов). К миотропным спазмолитикам относятся ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверина гидрохлорид, дротаверин), блокаторы натриевых каналов (мебеверин), а также антагонисты кальция (отилония бромид и пинаверия бромид). К нейротропным спазмолитикам относятся растительные холинолитики первого поколения (атропина сульфат, скополамин, платифиллин), а также синтетические селективные антагонисты М-холинорецепторов 1 и 3 типов (гиосцина бутилбромид и прифиния бромид).

Практикующим врачам следует помнить о том, что спазмолитики разных классов характеризуются различной тропностью в отношении отделов ЖКТ. Так, папаверин наиболее выражено воздействует на гладкую мускулатуру толстой кишки, менее выражено – на миоциты двенадцатиперстной кишки и антрального

отдела желудка. Спазмолитическое действие дротаверина проявляется во всех отделах ЖКТ и в других органах, содержащих гладкомышечные волокна, что позволяет использовать препарат для стартовой терапии при сочетанной патологии с различной локализацией боли. Главными мишенями для мебеверина являются тонкая и толстая кишка, в меньшей степени – желчевыводящие пути.

Для антагонистов кальция характерна высокая селективность действия в ЖКТ, которая объясняется низкой системной биодоступностью (менее 10%). Эти препараты эффективно подавляют перистальтику и устраняют спазмы толстой кишки, поэтому их основное применение – это лечение СРК (О.Я. Бабака, 2013). Природные М-холиноблокаторы первой генерации (атропин, скополамин, платифиллин) ранее широко использовались при патологии верхних отделов ЖКТ. Однако сегодня их применение ограничено в связи с выраженным системным действием и высоким риском мускариноподобных побочных эффектов на различные органы и системы.

Наиболее сбалансированный эффект оказывают селективные блокаторы М₁- и М₃-холинорецепторов. Эти рецепторы в большей степени представлены в верхних отделах ЖКТ, желчевыводящих путях и в меньшей степени – в гладкомышечных структурах дистальных отделов ЖКТ, мочевыводящих путей и органах малого таза (О.Н. Минушкин, 2013).

Примером оптимального сочетания эффективности и безопасности является прифиния бромид (препарат Риабал) – селективный холинолитик из группы четвертичных аммониевых соединений. Выборочно блокируя периферические холинорецепторы, препарат делает их нечувствительными к ацетилхолину, который образуется в парасимпатических постганглионарных нервных окончаниях. Это приводит к снижению тонуса гладкомышечных волокон пищевода, кишечника, желчного пузыря и его протоков, мочевыводящих путей и матки. Блокада периферической парасимпатической иннервации органов пищеварения также приводит к уменьшению секреции соляной кислоты, пепсина; снижению внешнесекреторной активности поджелудочной железы. Избирательное действие на нервно-мышечные синапсы в органах ЖКТ обуславливает более высокую безопасность прифиния бромида по сравнению с неселективными антихолинэргическими спазмолитиками (S. Kumada et al., 1972).

Спектр показаний к назначению препарата Риабал в гастроэнтерологической практике включает хронический болевой синдром, ассоциированный со спазмами и гиперперистальтикой ЖКТ, при хроническом гастрите, дуодените, воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника, состояниях после операций, а также спастическую боль, связанную с дисфункцией желчевыводящих путей и желчнокаменной болезнью. Сочетание спазмолитического и антисекреторного эффектов позволяет рекомендовать препарат больным хроническим панкреатитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прифиния бромид был синтезирован в середине 1960-х годов и в экспериментах in vitro проявил себя как самый мощный из известных холиноблокаторов (S. Ohki et al., 1966; S. Kumada, M. Hitomi, 1967). На протяжении 1970-1980-х годов прифиния бромид активно изучался в экспериментальных и клинических исследованиях. Эффективность препарата при спастической абдоминальной боли неоднократно продемонстрирована у пациентов с нарушениями моторики пищевода (P. Frasson et al., 1978; W. Silber, 1979), спазмом сфинктера Одди (K. Kobayashi et al., 1985), пилороспазмом (T. Kihara et al., 1970), СРК (J. Baillet et al., 1975; B. Ljunggren et al., 1981; B. Meduri et al., 1981), дивертикулами кишечника (D. Sasaki et al., 1981).

Еще одна сфера применения препарата – подготовка ЖКТ к эндоскопическому и рентгенографическому исследованию. Опыт показывает, что определенные категории больных нуждаются в медикаментозной подготовке к эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Как правило, это пациенты с лабильной нервной системой, испытывающие страх перед обследованием. Эффективность прифиния бромида в качестве премедикации за 30 мин до проведения диагностической ЭГДС показана в двойном слепом контролируемом клиническом исследовании M. Magalini и соавт. (1995). Полученные данные подтвердили способность препарата вызывать расслабление гладких мышц пищевода и желудка, что облегчало эндоскопическую оценку. Кроме того, прифиния бромид изучался в качестве препарата для подготовки к колоноскопии (R. Moschetta, 1980).

Таким образом, спазмолитики остаются первой линией симптоматической терапии при абдоминальной боли, связанной с органическими причинами или функциональными расстройствами. При выборе спазмолитика следует учитывать механизмы действия, фармакокинетику, преимущественное влияние на те или иные органы ЖКТ, а также ряд факторов со стороны пациента: возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальную непереносимость. Например, атропиноподобные побочные эффекты антихолинэргических препаратов ограничивают их использование у больных с гипертрофией и аденомой предстательной железы, глаукомой. При назначении терапии в амбулаторном режиме следует обратить внимание пациента на соблюдение кратности приема и доз.

Фармацевтический рынок предоставляет большой выбор анальгетиков и спазмолитиков. Многие из них являются безрецептурными и предназначены для самолечения. Зачастую при выборе лекарственных препаратов решения принимаются под влиянием рекламы, рекомендаций сотрудников аптеки, друзей, знакомых, родственников. Применением анальгетиков часто подменяется базисное лечение основного заболевания, вызывающего боль, что способствует его прогрессированию, осложняет его течение. Спазмолитики не только облегчают боль, но и устраняют спазм гладкой мускулатуры, что способствует нормализации функций ЖКТ. Обсуждение с пациентом причин абдоминальной боли и механизмов действия препарата способствует росту доверия к врачу и успеху лечения.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



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

Хронические заболевания печени и оксидативный стресс

Заболевания печени, относящиеся к классу свободнорадикальной патологии (неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП, алкогольная болезнь печени – АБП, метаболические, лекарственно-индуцированные, токсические поражения печени), в настоящее время широко распространены. Печень как главный орган метаболизма и гомеостаза в организме непосредственно подвержена патологическому воздействию агрессивных ксенобиотиков, которые инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся при этом свободные радикалы (СР) нарушают структурно-функциональную целостность и свойства мембран гепатоцитов, митохондрий и других органелл клетки (повышенные вязкость и проницаемость мембран, нарушение функций митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза и частично – барьерной функции, активация лизосомальных цитоплазматических ферментов и др.), изменяя белковый, липидный, углеводный обмены.

Активация процессов ПОЛ на фоне угнетения адаптационных реакций системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма сопровождается ускорением апоптоза гепатоцитов и приводит к системной мембранопатии с развитием синдрома регенераторно-пластической недостаточности гепатоцитов, нарушению барьерной и детоксической функций печени, гипоксии, прогрессированию фиброза, некроза и воспаления.

Окислительный стресс возникает в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки и является ведущим патогенетическим компонентом в развитии цитолитического синдрома, который определяет активность воспалительного процесса в печени и требует назначения адекватной гепатопротекторной терапии.

Повреждения липидных слоев мембран, сопряженные с изменением их вязкости, как правило, связаны с активацией ПОЛ и истощением внутриклеточных запасов АТФ в митохондриях. При этом выходят в кровь как ферменты цитозоля (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТП), так и ферменты билиарного полюса мембран гепатоцитов (ГГТП, щелочная фосфатаза – ЩФ, лейцинаминопептидаза – ЛАП, 5-нуклеотидаза).

Цитолиз, вызванный ПОЛ, объясняется следующими механизмами:

- свободные радикалы (супероксидный радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород и другие агрессивные окислители) на фоне низкой активности ферментов АОЗ (каталазы, СОД, глутатионпероксидазы и др.) и концентрации витамина Е вызывают вначале обратимые изменения липидного слоя клеточных мембран, повышая их проницаемость. При продолжающейся инициации и накоплении продуктов ПОЛ наступает деструкция мембран, внутриклеточных органелл и гибель клетки в целом;
- образующиеся комплексные соединения продуктов ПОЛ с белками обуславливают изменения физико-химических свойств белковых структур клеточных мембран, а также изменение структуры и снижение каталитической активности белков-ферментов, что приводит к дегенерации печеночной клетки.

В ходе многочисленных исследований установлена роль ПОЛ в поражении печени, доказана взаимосвязь оксидативного стресса с продукцией цитокинов, развитием фиброза, что является однотипным для всех поражений печени.

Под действием СР изменяются функциональные свойства ряда ферментов, углеводов и белков, в том числе белков ДНК и РНК. Гепатоциты особенно чувствительны к гиперпродукции СР и окислительному стрессу.

В настоящее время ключевым звеном окислительного повреждения клетки считается митохондриальная дисфункция. В митохондриях человека содержатся белки, кодируемые митохондриальной ДНК (м-ДНК), основная роль которых заключается в построении дыхательной цепи и обеспечении энергетических потребностей клетки. В процессе воздействия неблагоприятных факторов внешней среды происходит накопление мутаций м-ДНК, что нарушает структуру и функции митохондрий, приводя к дисбалансу между

продукцией свободных радикалов и защитными возможностями организма.

Первично накопившиеся свободные радикалы в дальнейшем могут усиливать свое патологическое воздействие за счет ингибирования функции митохондрий, что обуславливает нарушение продукции НАДФН, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциал клетки, что в итоге в еще большей степени потенцирует окислительное повреждение ткани.

Окислительному стрессу принадлежит также ключевая роль в инициации повреждения эндотелия. Свободному радикальному окислению наиболее подвержены атерогенные липопротеиды низкой плотности. Окисленные липопротеиды повреждают сосудистую стенку, обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции и нарушение микроциркуляции.

При патологии печени вследствие энергетического дефицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы) и одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов. Активность глутатионпероксидазы уже на ранних стадиях заболеваний снижена почти вдвое по сравнению с таковой у здоровых лиц и имеет тенденцию к дальнейшему уменьшению по мере прогрессирования заболевания. В такой ситуации при употреблении алкоголя или чрезмерном употреблении жирной пищи у пациента отмечается более высокий риск увеличения уровня трансаминаз.

При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение гепатоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональной активности печени.

Глутатион как основной водорастворимый антиоксидант играет ключевую роль в защите клеток от воздействия токсических интермедиатов кислорода.

Глутатион присутствует во всех клетках организма, синтезируется в печени, откуда поступает в кровотоки и в желчь. Наиболее высокая концентрация глутатиона наблюдается в печени, она обеспечивает около 90% всего циркулирующего глутатиона при физиологических условиях, что обуславливает его важную роль в детоксикации организма путем ликвидации свободных радикалов. Глутатион не только инициирует выработку в печени детоксикационных ферментов, но и защищает клетки самой печени от повреждений и способствует их регенерации.

Выработка глутатиона в организме зависит от возраста. Начиная с 28 лет его производство уменьшается с каждым годом примерно на 1%; при снижении уровня глутатиона до 90% процесс ухудшения состояния здоровья становится необратимым.

Глутатион представляет собой трипептид, образованный аминокислотами – цистеином, глутаминовой кислотой и глицином (рис.).

Синтез глутатиона в организме включает два фермента, первый из которых связывает L-цистеин и глутаминовую кислоту в гамма-конфигурации (производя γ-глутамил-цистеин), а второй добавляет молекулу глицина, чтобы в конечном счете образовался глутатион. Сам глутатион (GSH) присутствует как в восстановленной форме, известной как восстановленный

глутатион (rGSH), который оказывает антиоксидантное действие, так и в окисленной (GSSG), после того как он проявляет антиоксидантное действие на клетку. Эти две формы формируют соотношение, известное как отношение rGSH/GSSG, где последняя форма обычно составляет 98% от общего количества глутатиона.

Митохондрии клеток содержат примерно 10-12% клеточного пула глутатиона, но в них отсутствуют ферменты, необходимые для синтеза глутатиона. Снижение уровня глутатиона приводит к повышению чувствительности митохондрий к окислительному стрессу.

Глутатионпероксидаза, состоящая из 6 изоэнзимов, содержится в цитоплазме и митохондриях и метаболизирует перекисно-окисленные липиды и перекись водорода до воды и кислорода.

Гомеостатический окислительно-восстановительный цикл глутатиона направлен на сохранение восстановленной формы глутатиона как активного центра антиоксидантных реакций в организме. Уровни глутатиона, доступного из пищи (мясо, овощи, фрукты), часто не соответствуют степени глутатионовой активности, реакции окисления глутатиона могут опережать его синтез, что обосновывает применение экзогенного глутатиона в качестве лекарственного средства с целью заместительной терапии.

Биологическая роль глутатиона в организме чрезвычайно разнообразна: он участвует в многочисленных реакциях метаболизма и обеспечивает нормальное течение физиологических и биохимических процессов в организме путем активации глутатионзависимых систем и непосредственно системой «восстановленный глутатион – окисленный глутатион».

Основные терапевтические эффекты глутатиона:

- антиоксидантные: защита от воздействия активных форм кислорода, восстановление и изомеризация дисульфидных связей, влияние на активность различных ферментов, поддержание оптимального состояния биомембран;

- используется в качестве кофактора нескольких пероксидазных ферментов, катализирующих реакции детоксикации перекиси, образованной в результате кислородной атаки на биологические молекулы; трансгидрогеназ, участвующих в реакциях окислительной защиты ДНК, белков и других биомолекул; глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующей конъюгирование глутатиона с эндогенными веществами (стероидные гормоны), экзогенными электрофильными группами (оксидами, соединениями с карбоксильными группами, органическими галогенидами) и различными ксенобиотиками (канцерогены, лекарственные



Т.Д. Звягинцева

вещества), участие в обмене эйкозаноидов, функционирование в качестве резерва цистеина, участие в биосинтезе нуклеиновых кислот, повышение клеточной резистентности к интоксикациям и другим стрессорным воздействиям, стимуляция пролиферации;

– иммунные: стимуляция производства и правильного функционирования Т-лимфоцитов, защита сульфгидрильных групп гемоглобина и восстановление метгемоглобина в функционально активный гемоглобин, контроль над реакцией организма на воспалительные процессы (стимуляция или подавление), участие в синтезе лейкотриенов, активация естественных киллеров (NK-клетки);

– детоксикационные: снижение токсичности свободных радикалов и перекисей в желудочно-кишечном тракте, участие в реакциях метаболизма ксенобиотиков (антибиотиков, канцерогенов), удаление тяжелых металлов, таких как кадмий, железо и ртуть, участие в биотрансформации гидрофобных токсических веществ в печени, выведение их из организма в составе желчи, восстановление функции печени после перенесенных заболеваний;

– онкопротекторные: нейтритализация окислительных радикалов сразу же при их образовании в клетках, потенцирование действия других антиоксидантов, таких как витамины С, Е и селен, предотвращение мутаций ДНК, восстановление ДНК и синтез новых молекул ДНК, торможение пролиферации опухолей, облегчение последствий кахексии и побочных эффектов химио- и радиотерапии при онкологической патологии.

Все эти биологические функции системы глутатиона связаны с ее функционированием как буферной антиоксидантной системы – регулятора и стабилизатора окислительного гомеостаза.

Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили терапевтическую эффективность применения глутатиона как при хронических заболеваниях печени, так и при различной патологии с целью восстановления его эндогенных концентраций в организме.

Обобщая имеющуюся доказательную базу об истощении запасов глутатиона при патологии печени, следует отметить, что у пациентов с АБП и НАЖБП определяется значительное снижение внутрипеченочных концентраций глутатиона по сравнению со здоровыми лицами (E. Altomar et al., 1988).

Снижение уровня глутатиона в гепатоцитах у пациентов с алкогольными и неалкогольными заболеваниями печени является фактором, обуславливающим повреждение печени и нарушение ее дезинтоксикационной функции. Доказано, что прием глутатиона способствует улучшению показателей печеночных тестов и уменьшению

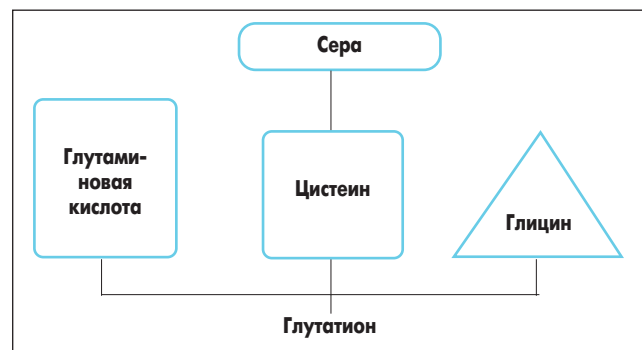


Рис. Образование глутатиона

концентрации малонового диальдегида — МДА (P. Dentico et al., 1995).

У пациентов с вирусными гепатитами, особенно ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, также отмечается системное истощение запасов глутатиона.

В клинических испытаниях доказана возможность применения глутатиона при ряде заболеваний, в частности кистозном фиброзе легких, астме и хроническом бронхите, аутизме, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, хорее Хантингтона, рассеянном склерозе, церебральной ишемии, синдроме хронической усталости, псориазе, раке яичников и др.

Большой интерес вызывают средства, которые могут повышать содержание глутатиона и активировать глутатион-зависимые реакции.

Гепавал («Валартин Фарма») — новый гепатопротектор-антиоксидант, содержащий восстановленный L-глутатион.

Механизм действия Гепавала основан на торможении свободнорадикальных и деструктивных процессов в печени при различных ее заболеваниях, вызванных оксидативным стрессом.

Гепавал выпускается в капсулах по 250 мг, рекомендованная суточная потребность — 250–500 мг (1–2 капсулы в сутки), длительность употребления — 1 мес, при необходимости курс можно повторять.

В клинических исследованиях на фоне приема глутатиона до 6 мес и в дозах до 1000 мг (4 капсулы) в сутки побочные эффекты не развивались.

Гепавал может применяться как дополнительный источник глутатиона при нарушениях функции печени различного происхождения, которые сопровождаются оксидативным стрессом и возникновением выраженного цитолитического синдрома, при повышенных физических нагрузках, быстром старении организма, воздействии неблагоприятных экологических факторов окружающей среды.

Целью настоящего исследования было изучить влияние Гепавала на течение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Материалы и методы

Обследовано 26 больных НАСГ умеренной степени активности, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении (6 мужчин и 20 женщин в возрасте от 24 до 60 лет). Избыточная масса тела отмечалась у 10 больных (индекс массы тела был повышен до $28,5 \pm 0,07$ кг/м²; $p < 0,05$).

Диагноз был верифицирован с помощью клинко-биохимических, инструментальных, серологических методов исследования.

В соответствии с целью исследования все больные получали Гепавал по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель пребывания в гастроэнтерологическом стационаре. В дальнейшем на амбулаторном этапе было рекомендовано употребление 1 капсулы диетической добавки (250 мг), если согласно результатам биохимических проб печени не было достигнуто восстановление уровня трансаминаз до нормальных величин при мониторинговании.

Критерии эффективности употребления Гепавала: динамика клинических проявлений, результаты биохимических и серологических методов исследования, показатели продуктов ПОЛ и АОЗ.

Эффективность оценивали по балльной системе: 0 — отсутствие симптома, 1, 2 и 3 — его наличие соответственно слабой, умеренной и значительной степени выраженности.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с НАСГ большинство составили женщины — 76,9%, что совпадает с данными других исследований. В анамнезе больных доминировали хронический стресс (88,4% пациентов), высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни (69,2%), полипрагмазия (26,9%), наличие более 3 хронических заболеваний (53,7% пациентов).

У всех 26 обследуемых пациентов был выявлен астеновегетативный синдром

Таблица. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных НАСГ умеренной активности до и после употребления Гепавала

Показатель	До употребления	После употребления
МДА, нмоль/мл	28,6±2,4	20,2±2,01
ДК, мкмоль/мл	0,24±0,03	0,09±0,002*
ТК, мкмоль/мл	0,03±0,004	0,011±0,001*
ТТК, Д/мл	1,08±0,04	0,45±0,05
ОДК, мкмоль/мл	0,075±0,02	0,022±0,003
Общая антиоксидантная активность, отн.ед.	0,6±0,02	0,07±0,04
Витамин А, мкмоль/мл	0,01±0,001	0,021±0,003*
Витамин Е, мкмоль/мл	0,08±0,02	0,3±0,03*
β-каротин, мкмоль/мл	0,04±0,003	0,09±0,02*

* $p < 0,05$.

различной степени выраженности, диспепсический синдром — у 19 (73,1%) больных, невыраженный абдоминально-болевой синдром — у 11 (42,3%), чувство дискомфорта в правом подреберье — у 16 (61,5%), бессимптомное течение заболевания отмечалось у 5 (19,2%) пациентов.

При использовании серологических методов исследования (полимеразной цепной реакции) маркеры вирусов гепатита В и С не обнаруживались.

Среди биохимических синдромов печени преобладал цитолитический: уровень АЛТ был повышен в 2,3 раза ($p < 0,05$), АСТ — в 1,8 раза у 65,3% пациентов ($p < 0,05$), ГГТП в 1,6 раза — у 57,6% ($p < 0,05$) больных. Гиперхолестеринемия наблюдалась у 18 (69,2%) пациентов ($p < 0,05$), гиперлипидемия — у 20 (76,9%) ($p < 0,05$), гипербилирубинемия — у 12 (46,1%).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 23 (88,4%) больных НАСГ отмечалось незначительное увеличение размеров печени с повышенной ее эхогенностью, нечеткостью сосудистого рисунка, дистальным затуханием эхо-сигнала и различной степенью выраженности жировой инфильтрации.

В ходе изучения показателей ПОЛ и АОЗ у пациентов с НАСГ наблюдались изменения, характерные для оксидативного стресса: достоверное увеличение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижение активности неферментного звена АОЗ — липовитамин (табл.).

Нарастание уровней первичных продуктов ПОЛ (ТК, ТТК, ОДК) отражает глубину нарушений в системе свободнорадикального окисления липидов при НАСГ.

Повышенное содержание МДА — до $28,6 \pm 2,4$ нмоль/мл у 84,6% больных — свидетельствует о снижении резистентности и барьерной функции гепатоцитов и об интенсивности процессов ПОЛ, а снижение уровня жирорастворимых витаминов А, Е, β-каротина характеризует нарушение неферментного звена АОЗ.

После употребления Гепавала у всех пациентов с НАСГ отмечалась выраженная позитивная динамика клинических признаков, что проявлялось исчезновением астеновегетативного синдрома у 18 (69,2%) больных из 26, уменьшением его выраженности у 4 (15,3%) пациентов; у 2 участников исследования положительная динамика отсутствовала.

Диспепсический синдром, наблюдавшийся у 19 пациентов до начала исследования, уменьшился у 11 (57,85%) больных, исчез у 5 (26,3%), у 3 проявлялся метеоризмом, отрыжкой. Чувство дискомфорта в области правого подреберья не отмечали 13 (81,2%) пациентов из 16.

Абдоминально-болевой синдром невыраженной интенсивности, изначально имевший место у 11 больных, перестал беспокоить 6 (54,5%) пациентов, незначительные болевые ощущения отмечались у 5 (45,4%) участников.

При этом регистрировали улучшение эмоционального статуса и повышение качества жизни обследуемых пациентов. Наблюдаемый регресс клинических синдромов на фоне употребления Гепавала свидетельствует о гепатопротекторном, антиастеническом, адаптационном действии данной диетической добавки.

данных ультразвукового исследования структуры печени (уменьшение эхо-размеров печени отмечалось у 12 (52,1%) из 23 пациентов с НАСГ).

Результативность употребления диетической добавки Гепавал была оценена в 3 балла как значительно выраженная 22 (84,6%) пациентами, в 2 балла как умеренно выраженная — 3 (11,5%) больными, в 1 балл как слабо выраженная — 1 (3,8%) участником.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о высокой эффективности гепатопротектора-антиоксиданта Гепавала у пациентов с НАСГ.

Выводы

1. Гепавал способствует быстрому регрессу клинических проявлений НАСГ и нормализации биохимических синдромов (устранению цитолитического синдрома).

2. Гепавал оказывает выраженное антиоксидантное действие: достоверно восстанавливает содержание продуктов ПОЛ и АОЗ, тормозит развитие оксидативного стресса, стабилизирует липидный обмен, восстанавливает энергетический потенциал клеток печени.

3. Гепавал является заместительным средством при снижении пула естественного антиоксиданта в организме — глутатиона, оказывает выраженное антиоксидантное, мембранопротекторное, метаболическое, антиастеническое действие.

4. Отсутствие побочных эффектов при приеме Гепавала и хорошая переносимость дают возможность при необходимости продолжить его употребление в амбулаторных условиях.

5. При воздействии неблагоприятных экологических факторов и недостаточном поступлении глутатиона с пищей употребление Гепавала возможно в профилактических целях.

Список литературы находится в редакции.

3v

ГЕПАВАЛ

L-глутатион

Гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием

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

Краткая информация о применении Гепавала.
Состав. 1 капсула содержит: основное вещество — L-глутатион — 250 мг; вспомогательные вещества: лактоза, казеинат натрия (Е-470), диоксид кремния (Е-551); оболочка капсулы: желатин, титановый диоксид (Е-171), оксиды железа — черноты, красного и желтого (Е-172). В упаковке 30 капсул.
Рекомендации по применению: по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L-глутатиона — важнейшего компонента системы антиоксидантной защиты и детоксикации организма.
— при нарушении функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравления токсичными элементами, пестицидами, алкополю, фотоникосиническими продуктами смога;
— при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;
— в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным увеличением их расхода;
— вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).
Способ применения и рекомендованная суточная доза: взрослые независимо от приема пищи по 1–2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.
Противопоказания: индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.
Побочная (нежелательная) и энергетическая ценность (калорийность) на 100 г добавки диетической: белки — 70,47 г; углеводы — 26,51 г; жиры — 0,07 г; 388,5 ккал/1625,5 кДж.
Название, адрес и телефон производителя: ООО «Валартин Фарма», Украина, 01130, Киевская область, Киев — Светловодский р-н, с. Чайки, ул. Грудневского, 60, тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97; E-mail: info@valartin.com; ТУ 10.8-3846389-001.2013.
Не является лекарственным средством.
За дополнительной информацией обращаться в ООО «Валартин Фарма», Киев, ул. М.Горького, 1, 04-96.

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

Пациент с туберкулезом кишечника. Диагноз, о котором нельзя забывать

Туберкулез (ТБ) является серьезной проблемой глобального масштаба. В 2013 году в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), объединяющем 53 государства, из суммарного количества населения 900 млн человек ТБ заболели 360 тыс. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ в ближайшие 85 лет это заболевание вряд ли удастся преодолеть. По официальной информации, ежедневно ТБ заболевает в среднем около 1 тыс. жителей Европы. Для устранения заболевания к 2050 году необходимо, чтобы ежегодные показатели по сокращению частоты новых случаев выросли вдвое.

Абдоминальная форма ТБ занимает особое место в структуре внелегочных форм заболевания. Ввиду наличия неспецифических симптомов, определяемых с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, эта форма ТБ является трудной для диагностики. В то же время на абдоминальный ТБ приходится от 4,4–8,3 до 17–21% всех внелегочных локализаций, что не позволяет считать его редкой патологией. В последние 20 лет 2/3 случаев абдоминального ТБ выявляют в непрофильных лечебно-диагностических учреждениях общей сети: терапевтической и инфекционной служб — в 13,4% наблюдений, хирургической — в 40,1%, онкологической или гематологической — в 16,2%, в 1/3 случаев — постмортально. При этом, как правило, диагностируются генерализованные или запущенные формы заболевания.

В качестве иллюстрации сложности диагностики ТБ кишечника приводим следующее наблюдение.

Клинический случай

Пациентка, 72 года, поступила в хирургическое отделение с диагнозом «острый аппендицит». Во время операции обнаружена покрытая фибрином слепая кишка с катарально измененным отростком. На задней стенке слепой кишки выявлено плотное опухолевидное образование, прорастающее в кишку без полной obturации ее просвета. Видимые метастазы и признаки перитонита отсутствовали. Выполнена экономная правосторонняя гемиколэктомия с дренированием брюшной полости. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Данные исследования макропрепарата: отрезок толстой кишки в виде опухолевидного конгломерата размерами 9×8×8 см, серозная оболочка тусклая, бурого цвета, просвет в кишке определяется с трудом, выполнен плотно-эластичным опухолевидным образованием, распространяющимся на жировые подвески, на разрезе серого цвета; слизистая оболочка кишки перифокально тусклая, серо-желтого цвета с нечетко выраженной складчатостью.

Гистологически определяются многочисленные эпителиоидно-клеточные гранулемы с наличием клеток Пирогова-Лангханса, лимфоидными элементами и казеозным некрозом в центре. При этом часть гранул характеризуется преобладанием клеточного компонента, часть — казеозного детрита. В серозной оболочке — фибринозный экссудат.

Диагноз: туберкулез слепой кишки.

Из анамнеза. Считает себя больной в течение 6 последних лет, когда впервые начали беспокоить слабость, повышенная утомляемость, тошнота, боль по ходу кишечника в правой подвздошной области, вздутие, ощущение урчания и переливания в кишечнике, кашицеобразный стул до 3 раз в сутки. Был установлен диагноз: региональный энтерит (болезнь Крона), хроническая форма, средней степени тяжести, с преобладающим поражением подвздошной кишки.

Периодически обследовалась и постоянно получала лечение с включением салазопрепаратов, репарантов, витаминов, гепатопротекторов, ферментов, бакпрепаратов, однако значительного улучшения состояния не отмечала.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез неотягощен.

В течение периода от момента появления первых признаков заболевания до оперативного вмешательства больной проведен ряд диагностических исследований.

Из изменений, зарегистрированных при мультисрезовой компьютерной томографии органов грудной клетки и средостения, в правом легком — неравномерная пневматизация легочной ткани: на верхушке S1 субплеврально определяется единичный узелок с четкими контурами, размером до 3,2 мм, что было расценено фтизиатром как последствия спонтанно перенесенного ТБ легких.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнялось неоднократно, однако все полученные результаты соответствовали возрастным изменениям, ни в одном из исследований не зарегистрировано увеличения печени, селезенки или лимфоузлов.

В заключении видеокколоноскопии указано на наличие гиперпластических изменений слизистой оболочки в илеоцекальной области кишечника.

На фракционном исследовании тонкого кишечника с бариевым контрастом — терминальный отдел подвздошной кишки контрастом не выполнен.

При ирригоскопии отмечены гипомоторика толстой кишки с ограниченной подвижностью слепой кишки вследствие спячного процесса.

В гемограмме постоянно наблюдались неспецифические изменения: нейтрофилез с увеличением количества палочкоядерных элементов, относительная лимфопения, повышенная скорость оседания эритроцитов. Через 2 года после появления симптомов зарегистрирован тромбоцитоз с повышением уровня тромбоцитов до 2000×10^9 клеток/л. Неоднократно осмотрена гематологом, однако объяснения этим изменениям даны не были.

Обсуждение

Анализируя данный клинический случай, необходимо вспомнить основные особенности течения туберкулезной инфекции. Обычно ТБ кишечника является вторичным процессом, возникающим на фоне прогрессирования ТБ легких. Реже поражение может быть первичным как следствие алиментарного заражения. Чаще всего патологический процесс локализуется в дистальном отделе тонкой кишки в местах сосредоточения пейеровых бляшек или в слепой кишке. Это связывают с тем, что пассаж содержимого по тонкой кишке задерживается у баугиниевой заслонки и инфекционные агенты попадают в многочисленные лимфоидные элементы в виде солитарных фолликулов и пейеровых бляшек.

Клиническая картина вариабельна и неспецифична. Различают следующие формы ТБ кишечника: язвенная; гипертрофическая (гиперпластическая) или опухолевидная; рубцово-стенозирующая; сочетанная. В зависимости от формы заболевания отмечается превалирование той или иной симптоматики.

Появляются признаки интоксикации организма в виде нарушения общего состояния: слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение аппетита, субфебрилитет, ночная потливость, нарушение сна, тошнота, уменьшение массы тела. Часто беспокоит постоянная тупая боль с преимущественной локализацией в околопупочной и правой подвздошной областях живота. Боль может усиливаться через 3–4 ч после еды.

Основной причиной болевого синдрома являются язвенные дефекты слизистой оболочки кишечника и специфическое поражение мезентериальных лимфатических узлов. При глубоких поражениях в воспалительный процесс вовлекается серозный покров кишки, что приводит к значительной интенсификации боли, особенно при прохождении через этот участок кишечного содержимого. В некоторых случаях мезентериальные лимфатические узлы, увеличиваясь в объеме, соединяются между собой, образуя «опухоль» с ограниченной подвижностью, которую можно определить при пальпации живота.

Для туберкулезного энтерита характерна диарея, при одновременном вовлечении в патологический процесс толстой кишки — чередование диареи и запоров.

При прогрессировании патологического процесса возможен ряд осложнений: кровотечения, перфорации, перитонит, кишечная непроходимость, инвагинация, вторичный амилоидоз.

Необходимо отметить, что в приведенном случае заболевание возникло с признаков поражения кишечника у женщины в возрасте 66 лет. Можно ли было заподозрить ТБ кишечника у больной на основании каких-либо клинических данных? Первичный ТБ кишечника часто диагностируют на поздних стадиях заболевания. Вторичное туберкулезное поражение кишечника легче диагностировать при наличии активного процесса в легких. Однако ТБ легких у больной был исключен, признаки поражения кишечника по результатам инструментального обследования неспецифичны. Поэтому в начале заболевания диагностика достаточно затруднена.

В то же время, возможно, следовало обратить внимание на возраст пациентки. Известно, что пик развития воспалительных заболеваний кишечника приходится на третье десятилетие жизни; с возрастом частота возникновения этой группы заболеваний уменьшается. Необходимо акцентировать внимание на еще одном моменте, который хорошо оценивается ретроспективно: пациентка не отмечала улучшения состояния, несмотря на полноценный комплекс постоянно проводимой терапии. И, наконец, не был уточнен генез тромбоцитоза. Известно, что количество тромбоцитов в крови увеличивается при некоторых заболеваниях. Одним из заболеваний, которые наиболее часто приводят к развитию вторичных тромбоцитозов, является ТБ.

На основании данных дополнительных исследований ретроспективно можно проследить эволюцию гипертрофической (гиперпластической или опухолевидной) формы туберкулезного процесса, обусловившего развитие частичной непроходимости кишечника, что и послужило причиной оперативного вмешательства. Туберкулез подвздошной и слепой кишок часто принимают за аппендицит из-за возникновения напряжения брюшной стенки в области илеоцекального угла. Поэтому главным упущением в тактике ведения этой пациентки является недостаточность усилий, направленных на распознавание туберкулезного поражения.

Согласно Практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO Global Guidelines) «Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы. Июнь 2009» диагноз ТБ кишечника должен быть исключен до установления диагноза неспецифического язвенного



М.Б. Щербинина

колита или болезни Крона. Подчеркивается актуальность следующих положений.

- Последовательность развития симптомов при ТБ кишечника — лихорадка, абдоминальная боль, диарея; при болезни Крона — абдоминальная боль, диарея, лихорадка (последняя часто отсутствует).

- При дифференциальной диагностике между ТБ кишечника и болезнью Крона необходимо помнить, что при ТБ отмечается постоянный характер заболевания, при болезни Крона обострения чередуются с ремиссиями.

- При ТБ кишечника могут наблюдаться асцит и спленомегалия, но эти симптомы редко встречаются при болезни Крона.

В этих же рекомендациях приведена таблица (табл.) с указанием особенностей проявлений ТБ кишечника и болезни Крона для проведения дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Диагноз ТБ кишечника устанавливают с помощью комплексного обследования [1].

Попытки выделить микобактерии ТБ весьма трудоемки и часто неудачны, даже при выраженных формах туберкулезного процесса. Существенную помощь в диагностике может оказать полимеразная цепная реакция (выявление ДНК микобактерий ТБ), которая позволяет обнаружить минимальное количество микобактерий ТБ как в асцитической жидкости, так и в материале, полученном в результате эндоскопической биопсии.

Также считают целесообразным выполнение внутрикожного туберкулинового теста с пятью туберкулиновыми единицами (5 ТЕ) очищенного туберкулина (PPD). Результаты туберкулиновой реакции следует считать положительными, если размеры папулы составляют более 5 мм. У больных туберкулезом кишечника размер уплотнения составляет не менее 17 мм.

Определенное значение в диагностике ТБ кишечника имеет УЗИ. Неизмененные отделы желудочно-кишечного тракта при УЗИ практически не видны. При патологическом процессе, сопровождающемся утолщением стенки кишки, выявляется так называемый симптом пораженного полого органа — ультразвуковое изображение овальной или круглой формы с анэхогенной периферией и эхогенным центром. Периферическая часть отражает патологически измененную стенку кишки, эхогенный центр — содержимое и складки слизистой оболочки. При исследовании удается получить изображение поперечного сечения пораженного участка, а также проследить его протяженность. Характерными признаками при ТБ кишечника могут быть сегментарное поражение кишки, а также увеличенные регионарные лимфатические узлы и осумкованный асцит.

Наиболее достоверными рентгенологическими признаками поражения стенки кишки туберкулезным процессом являются анатомические нарушения. Длительная задержка бария в петлях подвздошного отдела тонкой кишки (от 12 до 24 ч) свидетельствует о наличии анатомических нарушений данного отдела или отека складок слизистой оболочки последней петли. Единичные или множественные округлые полипоподобные образования в последней петле подвздошной кишки возникают вследствие гиперплазии лимфоидного аппарата (который в норме рентгенологически не различим, так как его диаметр равен таковому просвету зерна). Эти изменения характерны

Таблица. Различия между ТБ кишечника и болезнью Крона		
Симптомы	ТБ кишечника	Болезнь Крона
Клинические	ТБ в анамнезе, или заболевание, протекающее в настоящее время Наличие контакта с больными ТБ Фистулы гораздо реже, абдоминальные абсцессы, или вовлечение периаанальной области Изменения при рентгенографическом исследовании грудной клетки (не всегда)	Фистулы Абсцесс стенки кишечника Анальные периректальные изменения Кровянистый стул Перфорация кишечника Рецидивирование после резекции кишки
Эндоскопические	Поверхностные, поперечные язвы неправильной формы без преобладающего сегментарного распространения Псевдополипы Слепая кишка > подвздошной кишки Вовлечение илеоцекального клапана (наличие щели)	Могут выглядеть как изменения при ТБ Симптомы ТБ реже проявляются при кишечной форме заболевания (в пользу диагноза болезни Крона): – Горизонтальное изъязвление – «Булыжная мостовая» – Афтозные язвы – Подвздошная кишка > слепой кишки – Илеоцекальный клапан может быть стенозирован или изъязвлен
Гистопатологические	Крупные, плотные, сливающиеся гранулемы Подслизистые гранулемы Казеозный некроз и подслизистый стеноз Казеозные изменения в кишечной стенке и увеличение брыжеечных лимфатических узлов Позитивный тест на кислотоустойчивые бактерии Диспропорциональное подслизистое воспаление Полоски эпителиоидных гистиоцитов выстилают поверхность язв	Неказеозные гранулемы/некроз может выявляться практически у 50% пациентов
Специфические исследования	Анализ на ДНК ТБ с ТБ-специфическим праймером Бактериальная культура Туберкулиновый кожный тест с очищенным дериватом белка (PPD) Сывороточное исследование антител к PPD Исследование ИФН-γ Рентгенография грудной клетки для исключения ТБ легких Анти-Saccharomyces cerevisiae антитела и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) не имеют значения при дифференциальном диагнозе двух состояний	
Визуальные методы исследования	Слепая кишка > подвздошной кишки Асимметричное утолщение Асцит Маленькие перицекальные лимфатические узлы Брыжеечные узлы >1 см с кальцификацией и центральным разжижением Редко – жировое обволакивание	Подвздошная кишка > слепой кишки Симметричное утолщение Часто встречается жировое обволакивание Брыжеечные узлы 3-8 мм Увеличенные брыжеечные сосудистые узлы

для начальной стадии ТБ кишки. Выходя на контур кишки, они формируют неровный мелко- или крупнозубчатый край пораженного отдела. В результате распада гиперплазированного фолликула образуется язвенный дефект, расположенный поперечно в стенке кишки, что рентгенологически проявляется симптомом «ниши» («рельеф ниши»), то есть стойким депо контрастного вещества, или «нишей», выходящей на контур. Наряду с вышеописанными изменениями определяются расширение или сужение просвета последней петли подвздошной кишки, ригидность стенок, отсутствие перистальтики, обрывистость, грубость, отечность складок слизистой оболочки.

В достаточной мере точно установить локализацию и протяженность патологического процесса позволяет использование компьютерной томографии с контрастированием и ядерно-магнитной резонансной томографии.

Поражение толстой кишки может быть уточнено при колоноскопии. В большинстве случаев с целью верификации диагноза и проведения дифференциальной диагностики с опухолевыми заболеваниями кишечника, болезнью Крона, язвенным колитом, амёбной дизентерией и другими патологиями рекомендуется выполнять гистологическое исследование. При ТБ могут выявляться гранулемы. Они состоят из скоплений лимфоцитов, в центре которых можно обнаружить единичные гигантские клетки Пирогова-Лангханса, наряду с гранулемами появляются очаги казеозного некроза.

После установления туберкулезной этиологии поражения кишечника лечение проводят фтизиатры. В 2/3 случаев заболевание успешно поддается терапии, поэтому при стабильном состоянии пациента рекомендуется избегать применения хирургических

методов лечения [2]. В случае если протяженность окклюзии кишечника составляет 10-12 см или имеется несколько очагов поражения, хирургическое вмешательство неизбежно. По данным литературы, частота выполнения лапаротомии у пациентов с ТБ кишечника достигает 25-75%. После лапаротомии возможно развитие осложнений: стеноза кишечника – в 15-60%, перфорации – в 1-15%, абсцесса или свища – в 2-30%, кровоизлияния – в 2% случаев [3].

Для лечения впервые выявленного ТБ во многих странах мира используются схемы ВОЗ [4]. Не менее 2 мес пациент получает 4 препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин или этамбутол); в дальнейшем в течение 4 мес – 2 препарата (изониазид и рифампицин). Возможно также использование фторхинолонов, эффективных в отношении микобактерий ТБ (офлоксацина, спарфлоксацина, моксифлоксацина).

Прогноз при ТБ кишечника серьезный и в значительной степени зависит от своевременности диагностики и лечения. При запущенных формах с распространенными деструктивными изменениями тонкой кишки прогноз скорее неблагоприятный из-за развития тяжелого синдрома нарушенного всасывания и рецидивов кишечной непроходимости.

Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология. – М.: Триада-Х, 2002. – 774 с.
2. Sharma M.P., Bhatia V. Abdominal tuberculosis // Indian J Med Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 305-315.
3. Hadzi-Bojan M., Pecic V., Marjanovic G. Abdominal localization of tuberculosis and the role of surgery // Medicine and Biology. – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 51-55.
4. Wise J. WHO identifies 16 countries struggling to control tuberculosis // BMJ. – 1998. – Vol. 316 (7136). – P. 957.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя”									
	Платник:	ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр									
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0
	Місце проживання:	Отримував:									
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	
Дата здійснення операції	Платник:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3
	Платник:	3	3	6	3	3	6	3	3	2	0

БАРОЛ

Рабепразол капсули 10 мг та 20 мг №30

Потужна та швидка кислотосупресивна дія вже з перших хвилин

Стабільний контроль оптимального рівня рН протягом 24 годин

Відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами



ШВИДКІСТЬ ВИРІШУЄ ВСЕ!



РП МОЗ України № UA/4467/01/02 від 01.03.2011
РП МОЗ України № UA4467/01/01 від 01.03.2011



**Представництво
«Мега Лайфсaienсіз
Паблік Компані ЛТД»:**

03035, Київ, Солом'янська пл., 2, офіс 100

Тел.: 0 (44) 248-80-16

тел./факс: (044) 537-01-60

www.megawecare.com.ua

Інформація призначена для лікарів для використання у професійній діяльності

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.В. Заїка, д.м.н., кафедра внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Роль рабепразолу в успішній антихелікобактерній та кислотосупресивній терапії у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями

Інфекцію *Helicobacter pylori* (Hр) на сучасному етапі вважають основною причиною хронічних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). Відкриття Hр і доведення її провідної ролі у розвитку більшості гастродуоденальних захворювань кардинально змінили підхід до їх лікування.



І.Г. Палій

В Україні рівень інфікованості Hр серед дорослого населення є високим і становить приблизно 80%. Епідеміологічні дані свідчать про те, що 90-100% випадків виразок ДПК, 80% — виразок шлунка, 100% — хронічних гастритів, 78% — мальгом шлунка та 52% — раку шлунка пов'язані з персистенцією Hр. Ці захворювання розглядаються в сучасному суспільстві не лише як велика медична, а й як соціально значуща проблема.

Ерадикація Hр є основним стандартом лікування хелікобактер-асоційованих захворювань гастродуоденальної зони, що відображено в міжнародних угодах (Маастрихтські угоди I-IV, 1996, 2000, 2005, 2011 роки).

Найпопулярнішою схемою лікування у розвинених країнах залишається традиційна «потрійна» терапія, що складається з інгібіторів протонної помпи (ІПП), кларитроміцину й амоксициліну, тривалістю від 7 до 14 днів. Однак жодна з рекомендованих схем ерадикаційної терапії не дозволяє досягти 100% ефекту. За даними J. Luther і співавт. (2011), хелікобактерна інфекція зберігається у 25% пролікованих.

В останні роки спостерігається зростання частоти невдач під час застосування 7-денних потрійних схем ерадикаційної терапії. Понад 25-річний досвід лікування хелікобактерної інфекції свідчить, що ерадикація стає дедалі складнішим завданням, оскільки мікроорганізм швидко набуває стійкості до антибактеріальних препаратів. Незадовільні результати використання класичних ерадикаційних схем змушують призначати повторні курси лікування, у зв'язку з чим існує необхідність не тільки пошуку нових ефективних схем ерадикації першої лінії, що оптимально працюють в умовах високої антибіотикорезистентності, а й розробки нових напрямів у проведенні антихелікобактерної терапії, впливаючи на інші ланки патогенезу хелікобактерної інфекції.

На сьогоднішній день виділяють декілька напрямів вирішення цієї проблеми, а саме:

- визначення чутливості Hр до найчастіше застосовуваних антибактеріальних препаратів;
- розробка та апробація нових антибактеріальних препаратів, до яких буде чутливою Hр;
- подолання резистентності Hр шляхом збільшення кількості антибактеріальних препаратів у схемі ерадикації Hр або подовження тривалості використання антихелікобактерних схем;
- досягнення потужного кислотосупресивного ефекту при застосуванні блокаторів H⁺/K⁺-АТФази.

Антисекреторні препарати є базовими лікарськими засобами для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що дозволяють зменшувати кислотно-пептичну агресію шлункового вмісту на слизову оболонку шлунка, ДПК та стравоходу. Процес секреції HCl парієтальними клітинами шлунка регулюється багатьма факторами. Він заснований на трансмембранному перенесенні протонів і здійснюється специфічними протонними помпами — H⁺/K⁺-залежної АТФази. При активізації парієтальних клітин (після прийому їжі) молекули H⁺/K⁺-АТФази вбудовуються в мембрану секреторних каналців і за рахунок енергії АТФ переносять іони H⁺ із клітини в просвіт залози, обмінюючи їх на іони K⁺ з позаклітинного простору. Цей процес передувє виходу із цитозолу парієтальної клітини хлорид-іонів (Cl⁻). Таким чином, у секреторних каналцях парієтальної клітини утворюється HCl, що далі надходить у просвіт головних залоз і порожнину шлунка.

Парієтальна клітина не є відокремленою структурою. Вона перебуває під впливом вегетативної нервової системи, яка тісно пов'язана з G-клітинами, що продукують гастрин, і D-клітинами, які синтезують соматостатин. Стимуляція рецепторів парієтальної клітини (M₃ — ацетилхоліном, H₂ — гістаміном, G — гастрином) за допомогою групи вторинних сигнальних молекул активізує роботу протонних помп. Рецептори для соматостатину, простагландинів, епідермального фактора росту беруть участь у зворотному процесі — інгібуванні кислотної продукції.

Сьогодні наявні ефективні засоби медикаментозного контролю шлункового кислотоутворення — блокатори H⁺/K⁺-АТФази (ІПП), що дозволяють підтримувати оптимальний рівень рН шлунка протягом доби незалежно від природи кислотостимулюючого фактора.

Особливістю всіх блокаторів H⁺/K⁺-АТФази є те, що активна форма цих сполук — сульфенамід, який є катіоном, не проходить через клітинні мембрани, залишається всередині каналців і не викликає побічних ефектів. Швидкість активації та ефективність застосування інгібіторів H⁺/K⁺-АТФази залежать від рівня рН середовища і значення константи дисоціації (pK) для кожного препарату. Оптимальним для всіх видів блокаторів H⁺/K⁺-АТФази є рівень рН від 1,0 до 2,0.

Блокатори H⁺/K⁺-АТФази — найпотужніші на сьогодні блокатори шлункової секреції. Вони пригнічують вироблення HCl на 100%, причому через незворотність взаємодії з ферментами ефект зберігається протягом декількох днів. Антисекреторна дія інгібіторів H⁺/K⁺-АТФази визначається кількістю інгібітора, що накопичився в каналцях парієтальної клітини, і періодом напівжиття протонної помпи. Для того щоб клітина знову почала продукувати HCl, необхідно синтезувати протонні помпи, вільні від зв'язку з інгібітором. Тривалість ефекту блокування зумовлена швидкістю оновлення протонних помп. Зазвичай половина помп оновлюються у людини за 30-48 год.

Метаболізм блокаторів H⁺/K⁺-АТФази відбувається в печінці за участю двох ізоформ цитохрому P450 — CYP2C19 і CYP3A4, які забезпечують окислення CH₃-групи піримідинового циклу, атома сірки молекули омепразолу і його аналогів до гідроксисульфонів.

Блокатори H⁺/K⁺-АТФази, особливо препарати останніх поколінь, селективно зв'язуються з двома молекулами цистеїну протонного каналу і спричиняють більш сильний вплив на H⁺/K⁺-АТФази, майже не впливаючи на цитохром P450 і не взаємодіючи з іншими лікарськими засобами, що дозволяє використовувати їх у різних терапевтичних комбінаціях.

Наявність блокатора H⁺/K⁺-АТФази в ерадикаційній схемі значно підвищує ефективність антибіотиків і відсоток успішних ерадикацій. Серед гастроентерологів існують різні точки зору щодо впливу конкретних типів ІПП на ймовірність ерадикації. Одні з них стверджують, що, незважаючи на деякі відмінності, які існують між блокаторами H⁺/K⁺-АТФази, на сьогодні немає переконливих даних, що дозволяють говорити про більшу ефективність будь-якого блокатора H⁺/K⁺-АТФази порівняно з іншими або про те, що при ерадикації Hр тип блокатора H⁺/K⁺-АТФази, який включають до складу потрійної або квадротерапії, має значення. Інші автори зазначають, що, наприклад, езомепразол принципово відрізняється від інших чотирьох блокаторів H⁺/K⁺-АТФази — омепразолу, пантопрозолу, лансопрозолу та рабепразолу. Треті вважають, що найефективнішим є рабепразол.

Перевагою рабепразолу перед іншими блокаторами H⁺/K⁺-АТФази може бути більш швидка конвертація в активну форму, внаслідок чого його потужний і тривалий антисекреторний ефект настає вже в першу добу прийому.

Рабепразол відрізняється від омепразолу структурою радикалів на піридинових та імідазольних кільцях. Особливості його хімічної будови забезпечують більш швидке інгібування протонної помпи завдяки здатності активуватися в досить широкому діапазоні рН. Крім того, частина рабепразолу метаболізується неферментним шляхом. Біодоступність рабепразолу становить 51,8% (не змінюється після повторного прийому препарату), зв'язування з білками плазми — 96,3%, максимальна концентрація препарату в плазмі досягається через 3-4 год після прийому, а період напіввиведення становить 1 год. Пригнічення шлункової секреції при застосуванні цього препарату є дозозалежним.

Так, на тлі використання рабепразолу в дозі 20 мг/добу рівень рН на сьомий день прийому становив 4,2 (до лікування — 1,86, у перший день прийому — 3,7), а в дозі 40 мг/добу — 4,7 (до лікування — 2,0, у перший день прийому — 4,4). Частота рубцювання виразок ДПК при застосуванні рабепразолу в дозі 40 мг/добу через чотири тижні лікування досягає 91%.

Існують дані досліджень in vitro, які демонструють, що рабепразол має більш виражену активність проти росту і рухливості кларитроміцинрезистентних штамів Hр, ніж інші блокатори H⁺/K⁺-АТФази. За даними тих самих авторів, прийом рабепразолу в зниженому дозуванні (10 мг 2 рази на добу) дозволяє досягти рівня ерадикації від 75 до 89%.

У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 109 пацієнтів з неефективністю попередньої антихелікобактерної терапії 7-денна потрійна схема, що включає рабепразол (20 мг 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 1 раз на добу) і амоксицилін (1 г 1 раз на добу), не поступалася за ефективністю 7-денній квадротерапії, що включала езомепразол (20 мг 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 1 раз на добу) та амоксицилін (1 г 2 рази на добу) і вісмуту субцитрат (120 мг 4 рази на добу). У пацієнтів з одночасною резистентністю до метронідазолу та кларитроміцину ефективність потрійної і квадротерапії становила відповідно 85 та 87%.

Метааналіз ефективності різних блокаторів H⁺/K⁺-АТФази (омепразол, лансопрозол, рабепразол і езомепразол) у потрійній терапії Hр був проведений у 2005 році в Барселоні (Іспанія). Результати виявилися такими: ефективність ерадикації при застосуванні омепразолу і лансопрозолу — 74,7 і 76%, омепразолу і рабепразолу — 77,9 і 81,2%, омепразолу і езомепразолу — 87,7 і 89%, лансопрозолу і рабепразолу — 81 і 85,7%. Тобто ефективність ерадикації залежно від обраного ІПП виявилася різною.

Дослідження ефективності омепразолу, рабепразолу й езомепразолу в схемах ерадикаційної терапії із застосуванням кларитроміцину та амоксициліну були проведені в Москві у 2009 році. Ефективність ерадикації в схемі, що включала омепразол, становила 77,2%, езомепразол — 73,9% і найвищою вона була в схемі з рабепразолом — 84,6%. Порівняння схем із рабепразолом та езомепразолом у цьому дослідженні не здійснювали.

Нещодавно було опубліковано результати метааналізу, присвяченого дослідженню ефективності рабепразолу й езомепразолу порівняно з ІПП першого покоління в ерадикації Hр. Ефективність езомепразолу (20 мг) та блокатора H⁺/K⁺-АТФази першого покоління становила 82,3 і 77,6% відповідно, рабепразолу та блокатора H⁺/K⁺-АТФази першого покоління — 80,5 і 76,2%, езомепразолу (40 мг) та блокатора H⁺/K⁺-АТФази першого покоління — 83,5 і 72,4%, езомепразолу (40 мг) та рабепразолу (20 мг) — 78,7 і 76,7%. Автори дійшли висновку, що рабепразол та езомепразол є більш ефективними в ерадикаційних схемах, ніж омепразол. Висновки про ефективність езомепразолу є неоднозначними, оскільки цей препарат застосовували в подвійній дозі (40 мг) порівняно з рабепразолом у дозі 10-20 мг.

Автори метааналізу стверджують, що рабепразол та езомепразол демонструють більш високу ефективність у схемах ерадикаційної терапії, ніж ІПП першого покоління. Проте відкритим залишається питання про порівняльну ефективність рабепразолу й езомепразолу в ерадикації Hр.

Крім того, рабепразол забезпечує добру клінічну переносимість і викликає мінімум побічних ефектів, у тому числі в осіб літнього віку.

На кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова накопичено значний досвід щодо вивчення кислотосупресивної дії сучасних блокаторів

Продовження на стор. 48.

Роль рабепразолу в успішній антихелікобактерній та кислотосупресивній терапії у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 47.

H^+/K^+ -АТФази. У проведених нами дослідженнях виявлено низку переваг рабепразолу щодо ефективності блокування секреції хлористоводневої кислоти в шлунку у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДПК.

Зокрема, ми вивчали відповідність рабепразолу (Барол; рабепразол у вигляді кишковорозчинних пелет) критеріям ефективної кислотосупресивної фармакотерапії. Так, нами було обстежено 27 пацієнтів із пептичними гастродуоденальними захворюваннями, інфікованих *Нр*. Хворих розподілили на дві групи. До першої групи ввійшли 15 осіб (7 чоловіків та 8 жінок), яким було призначено Барол у дозі 0,02 г 2 рази на добу. Середній вік учасників становив $43,5 \pm 3,6$ року, маса тіла – $70,1 \pm 4,4$ кг, зріст – $171,8 \pm 2,5$ см. Другу групу становили 12 хворих (6 чоловіків та 6 жінок), яким було призначено омепразол у дозі 0,02 г 2 рази на добу. Середній вік учасників становив $42,4 \pm 3,9$ року, маса тіла – $66,3 \pm 2,6$ кг, зріст – $171,6 \pm 2,3$ см.

З огляду на той факт, що пік блокування секреції хлористоводневої кислоти блокаторами H^+/K^+ -АТФази припадає на 4-5-ту добу регулярного прийому препаратів, добовий гастро-рН-моніторинг було здійснено саме в цей період. Аналіз результатів добового гастро-рН-моніторингу виконували за такими параметрами:

- 1) тривалість періоду із внутрішньошлунковим $pH > 3,5$;
- 2) тривалість періоду із внутрішньошлунковим $pH > 5,0$;
- 3) тривалість періоду, коли внутрішньошлунковий pH становив $< 4,0$ у нічний час.

Дані добового гастро-рН-моніторингу вивчалися за добу, денний (07:00-22:00) і нічний (22:00-07:00) періоди.

На підставі аналізу отриманих результатів (рис. 1) згідно з критеріями рубцювання пептичної виразки ДПК нами встановлено, що Барол у дозі 0,02 г 2 рази на добу порівняно з омепразолом у дозі 0,02 г 2 рази на добу достовірно довше ($p < 0,05$) протягом доби підтримував внутрішньошлунковий $pH > 3,5$. Тривалість кислотоблокуючої дії (внутрішньошлунковий $pH > 3,5$) для Баролу становила $22,5 \pm 0,98$ проти $19,8 \pm 0,74$ год для омепразолу. Така відмінність у блокуванні секреції хлористоводневої кислоти була зумовлена більш потужною ($p < 0,05$) дією Баролу порівняно з омепразолом саме в нічний час ($7,9 \pm 0,3$ проти $6,4 \pm 0,5$ год), тоді як у денний період дія препаратів достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$). Барол підтримував внутрішньошлунковий $pH > 3,5$ протягом денного періоду $14,3 \pm 0,83$ год, а омепразол – $13,3 \pm 0,65$ год відповідно.

Більш суттєві відмінності в кислотоблокуючій дії Баролу та омепразолу отримано нами під час аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу за критерієм проведення ефективної антихелікобактерної фармакотерапії, коли внутрішньошлунковий pH необхідно підтримувати на рівні $> 5,0$. Так, Барол підтримував внутрішньошлунковий $pH > 5,0$ протягом $20,8 \pm 0,72$ год на добу, тоді як омепразол – тільки $16,5 \pm 0,68$ год. Різниця між препаратами за цим критерієм була достовірною ($p < 0,01$). Доведено достовірні переваги Баролу ($p < 0,01$) порівняно з омепразолом стосовно блокування внутрішньошлункового $pH > 5,0$ як удень, так і вночі. Тривалість такої дії Баролу за денний період становила $13,9 \pm 0,5$ год, за нічний період – $6,84 \pm 0,41$ год, тоді як омепразол підтримував внутрішньошлунковий $pH > 5,0$ упродовж $11,3 \pm 0,6$ год вдень і $5,2 \pm 0,36$ год – уночі.

Нами встановлено відсутність феномена «нічного кислотного прориву» у блокатора H^+/K^+ -АТФази рабепразолу, тоді як для омепразолу «нічний кислотний прорив» був характерним. Зокрема, за добу тривалість періоду із внутрішньошлунковим $pH < 4,0$ у хворих, які отримували Барол, становила $1,0 \pm 0,12$ год, тоді як у пацієнтів, що лікувались омепразолом, – $4,8 \pm 0,6$ год. Різниця між групами була достовірною ($p < 0,001$). Характерним є те, що за нічний період внутрішньошлунковий $pH < 4,0$ спостерігався у хворих, що приймали Барол, протягом $0,21 \pm 0,03$ год, а у пацієнтів, які отримували омепразол, – $1,84 \pm 0,23$ год. Різниця між групами достовірна ($p < 0,001$). Подібна ситуація була характерна і для денного періоду. Тривалість епізодів із внутрішньошлунковим $pH < 4,0$ для Баролу становила $0,9 \pm 0,1$ год і для омепразолу – $2,9 \pm 0,4$ год відповідно ($p < 0,001$).

Таким чином, на основі аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу у пацієнтів із пептичними гастродуоденальними захворюваннями встановлено, що Барол у дозі 0,02 г 2 рази на добу порівняно з омепразолом у дозі 0,02 г 2 рази на добу мав суттєві переваги в лікуванні таких хворих як з метою рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка та ДПК, так і для проведення антихелікобактерної фармакотерапії.

Отримані факти стосовно кислотоблокуючої дії Баролу дають підстави вважати, що його призначення в дозі 0,02 г 2 рази на добу може підвищувати вірогідність рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка та ДПК порівняно з призначенням омепразолу.

За наявності у пацієнтів із пептичними гастродуоденальними захворюваннями феномена «нічного кислотного прориву» під час лікування блокатором H^+/K^+ -АТФази може бути доцільним замінити неефективний препарат на інший, а саме на Барол, для якого (згідно з отриманими результатами) не характерний «нічний кислотний прорив».

В іншому дослідженні нами вивчалася кислотоблокуюча дія рабепразолу у схемі ерадикації *Нр* (рабепразол, кларитроміцин та орнідазол), а також було здійснено оцінку антихелікобактерної ефективності цієї схеми при лікуванні хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДПК, асоційованими з *Нр*. Під нашим спостереженням перебували 39 пацієнтів, дослідження виконувалося у два етапи. На першому етапі вивчали кислотоблокуючу дію рабепразолу у схемі ерадикації (рабепразол 0,02 г 2 рази на добу, кларитроміцин 0,5 г 2 рази на добу та орнідазол 0,5 г 2 рази на добу; курс лікування становив 7 днів). Для цього було обстежено 23 хворих (14 чоловіків та 9 жінок) з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДПК, асоційованими з *Нр*. Середній вік пацієнтів становив $41,5 \pm 3,3$ року, зріст – $170,3 \pm 1,6$ см, маса тіла – $71,1 \pm 2,5$ кг. Слід зазначити, що у 8 (34,8%) хворих ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК було діагностовано на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти як антиагреганта.

У пацієнтів цієї групи проводили експрес-гастро-рН-моніторинг до початку лікування та на 4-6-ту добу застосування схеми ерадикації *Нр*. Крім того, на 4-6-ту добу використання схеми ерадикації *Нр* після завершення експрес-гастро-рН-моніторингу виконували багатогодинний гастро-рН-моніторинг (тривалість дослідження становила 5 год).

Аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу здійснювали шляхом вивчення комплексу показників рівня pH шлунка: мінімальний pH (min pH), максимальний pH (max pH), середньоарифметичний pH (X pH), мода pH (Mo pH), медіана pH (Me pH). Аналіз результатів багатогодинного гастро-рН-моніторингу проводили за такими параметрами: 1) відсоток часу із внутрішньошлунковим $pH > 3,5$; 2) відсоток часу із внутрішньошлунковим $pH > 5,0$.

На другому етапі дослідження за допомогою дихального уреазного тесту з ^{13}C -міченою сечовиною було здійснено аналіз результатів контролю ерадикації *Нр* у 39 хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДПК. Дослідження виконували не раніше ніж через 1 міс після завершення прийому антихелікобактерних препаратів.

Проведений аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДПК, асоційованими з *Нр*, продемонстрував, що на 4-6-ту добу прийому препаратів спостерігалася позитивна динаміка показників внутрішньошлункового pH .

Якщо до початку лікування значення min pH та max pH становили $2,27 \pm 0,3$ і $4,97 \pm 0,3$ відповідно, то на 4-6-ту добу лікування рабепразолом спостерігалася збільшення цих показників: $3,68 \pm 0,4$ та $6,03 \pm 0,3$ відповідно. Різниця між значеннями внутрішньошлункового pH до початку лікування і на 4-6-ту добу була достовірною ($p < 0,01$ для min pH і $p < 0,05$ для max pH відповідно).

Ще більш глибокі відмінності показників внутрішньошлункового pH у динаміці лікування на тлі застосування досліджуваної схеми ерадикації *Нр* було виявлено

Езофагогастродуоденальний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг

Дата: 26.09.2007 р. Час: початок – 09:30

ПІБ: Г.О.П. N 000403

Дата народження: 03.01.1951 р. Стать: ж Зріст: 165 см Маса тіла: 62 кг

Локус: corpus ventriculi

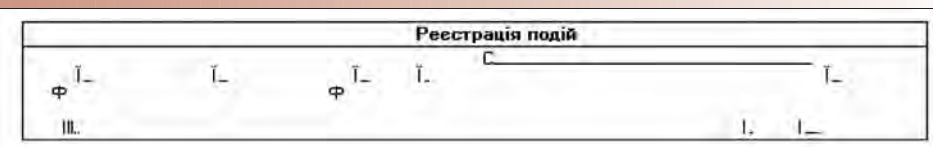
Реєстрація – глибина: 55

період: 8 с; кількість: 10822; тривалість: 24 год 02 хв 56 с

Вихідні дані та події: д-з: ПВДПК (ФГДС від 19.09.07), *Нр*+ (імун. 19.09.07)

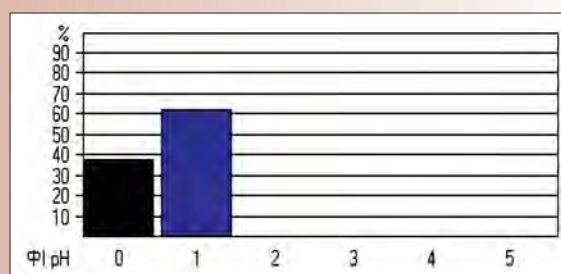
Барол 0,02х2 рази на добу з 21.09.07

рН-грама Інтервал 09:30 – (2)09:29, кількість реєстрацій 10615



Аналіз рН-грами (W рН - 4,00)											
рН	min	max	Δ	V _i	nW ^{†*}	nIW ^{†**}	X	σ	mx	Me	Mo
	5,36	8,48	3,12	0,001	0	0	6,83	2,07	0,02	6,72	6,20

Фі рН	n	%
5 (0,86-1,29)	0	0,00
4 (1,30-1,59)	0	0,00
3 (1,60-2,29)	0	0,00
2 (2,30-3,59)	0	0,00
1 (3,60-6,99)	6563	61,83
0 (7,00-8,50)	4052	38,17



Висновок основний:

Гіпоацидність виражена абсолютна

nW^{†*} – загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлексів;

nIW^{†**} – кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлексів тривалістю понад 5 хв.

Рис. 1. Типова добова внутрішньошлункова рН-грама, яка ілюструє кислотоблокуючу дію Баролу в дозі 0,02 г × 2 рази на день на 5-ту добу лікування

Внутрішньошлункова експрес-рН-метрія
Дата: 14.06.2005 р. Час: початок – 10:21
ПІБ: Ж.С.І. N 001061
Дата народження: 21.11.1954 р. Стать: ч
Зріст: 170 см Маса: 85 кг
Реєстрація (см) – початок: 40 кінець: 59
крок: 1
Вихідні дані та події: д-з: ерозії антрального відділу шлунка, Нр+ (ФГДС 2.06.05), прийом ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг/добу протягом 1 місяця. До лікування.

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
L см	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	-	-	-	-
pH↓	6,76	2,12	2,08	1,88	1,80	1,84	1,72	1,56	1,72	3,52	3,52	3,52	3,52	3,44	3,40	3,36	3,12	2,52	2,16	2,08	-	-	-	-
N	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
L см	-	-	-	-	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
pH↑	-	-	-	-	6,28	6,08	5,56	4,84	4,68	4,24	3,92	2,16	1,80	1,84	1,88	1,72	1,76	1,72	1,68	1,84	1,96	1,96	1,96	2,08

Аналіз рН-грами									
pH	min	max	Δ	V _L	X	σ	m _x	Me	Mo
	1,56	6,76	5,20	0,234	2,78	1,20	0,19	2,34	3,52

ФІ рН	↓	
	n	%
5 (0,86-1,29)	0	0,00
4 (1,30-1,59)	1	5,00
3 (1,60-2,29)	9	45,00
2 (2,30-3,59)	9	45,00
1 (3,60-6,99)	1	5,00
0 (7,00-8,50)	0	0,00

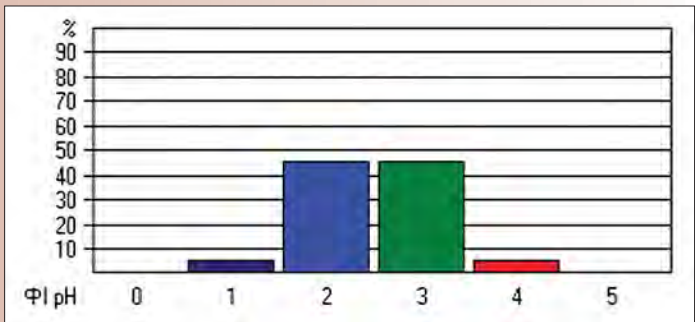


Рис. 2. Експрес-гастро-рН-моніторинг хворого Ж.С.І. з ерозивним пошкодженням антрального відділу шлунка на фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти, інфікованого Нр

Внутрішньошлункова експрес-рН-метрія
Дата: 17.06.2005 р. Час: початок – 10:00
ПІБ: Ж.С.І. N 001061
Дата народження: 21.11.1954 р. Стать: ч
Зріст: 170 см Маса тіла: 85 кг
Реєстрація (см) – початок: 40 кінець: 59 крок: 1
Вихідні дані та події: д-з: ерозії антрального відділу шлунка, Нр+ (ФГДС 2.06.05), прийом ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг/добу протягом 1 міс. Орністат за схемою 4-та доба/ост. прийом 17.06.05 о 8:30

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
L см	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	-	-	-	-
pH↓	6,80	6,56	6,68	6,68	6,72	6,72	6,80	6,80	6,68	6,80	6,92	7,12	6,92	6,56	6,76	7,12	7,08	7,12	7,04	7,04	-	-	-	-
N	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
L см	-	-	-	-	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
pH↑	-	-	-	-	6,80	6,80	6,92	6,88	6,80	6,76	6,92	6,92	7,12	7,28	6,68	6,96	6,76	6,80	6,76	7,16	7,12	7,16	7,08	7,08

Аналіз рН-грами									
pH	min	max	Δ	V _L	X	σ	m _x	Me	Mo
	6,56	7,12	0,56	0,012	6,85	0,19	0,03	6,80	6,80

ФІ рН	↓	
	n	%
5 (0,86-1,29)	0	0,00
4 (1,30-1,59)	0	0,00
3 (1,60-2,29)	0	0,00
2 (2,30-3,59)	0	0,00
1 (3,60-6,99)	14	70,00
0 (7,00-8,50)	6	30,00

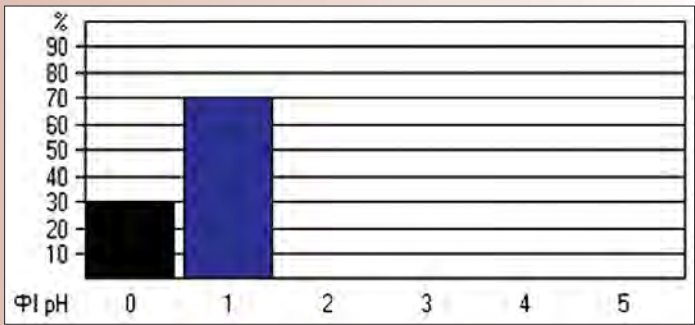


Рис. 3. Експрес-гастро-рН-моніторинг хворого Ж.С.І. з ерозивним пошкодженням антрального відділу шлунка, інфікованого Нр, на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти. Четверта доба застосування схеми ерадикації Нр на основі рабепразолу

під час аналізу X рН, Мо рН, Ме рН. Зокрема, X рН, Мо рН, Ме рН до початку лікування становили 3,19±0,3; 3,02±0,4 та 3,02±0,3 відповідно, тоді як на 4-6-ту добу лікування рабепразолом спостерігалася збільшення їх значень до 4,8±0,3; 4,76±0,4 і 4,68±0,3 відповідно. Різниця між значеннями внутрішньошлункового рН до початку лікування та на 4-6-ту добу була достовірною (p<0,001). Результати експрес-гастро-рН-моніторингу свідчать, що рабепразол, який входив до складу схеми ерадикації Нр у пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка і ДПК, ефективно

блокує секрецію хлористоводневої кислоти у всіх без винятку анатомо-топографічних зонах шлунка (рис. 2, 3).

Під час багатогодинного гастро-рН-моніторингу також встановлено високу кислотоблокуючу ефективність рабепразолу. Зокрема, внутрішньошлунковий рН >3,5 спостерігався протягом 83,5±3,7% часу тривалості багатогодинного гастро-рН-моніторингу. Такі результати гарантують хворим з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДПК ефективну епітелізацію дефектів слизової оболонки.

Крім того, додатковий аналіз результатів багатогодинного гастро-рН-моніторингу продемонстрував, що внутрішньошлунковий рН >5,0 спостерігався протягом 72,3±4,0% часу тривалості багатогодинного гастро-рН-моніторингу і, таким чином, забезпечував необхідний для ефективної дії антибактеріальних препаратів рівень рН.

Результати дихальних уреазних тестів з ¹³C-міченою сечовиною, проведених нами в обстежених пацієнтів через 1 міс після завершення антихелікобактерного лікування, свідчать про його високу ефективність. Так, із 39 пацієнтів тест виявився негативним у 35 (89,7%), і тільки у 4 (10,3%) хворих не вдалося досягти успішної ерадикації Нр.

Ще одним важливим питанням, яке протягом тривалого часу залишалося невирішеним, є роль Нр і її ерадикації у формуванні, підтримці і рецидивуванні гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Щодо цього питання існують різні точки зору. Прихильники однієї з них вважають, що після успішної ерадикації симптоми ГЕРХ розвиваються у 37% пацієнтів. Підвищення частоти ГЕРХ після ерадикації Нр пов'язують зі зменшенням вироблення гастрину, який впливає на тонус нижнього стравохідного сфінктера.

У подальшому концепція про виникнення ГЕРХ після ерадикації була спростована.

Існує також інша точка зору – про позитивний вплив ерадикації на перебіг ГЕРХ, особливо у пацієнтів із виразковою хворобою ДПК.

Домінуючою точкою зору є положення про відсутність впливу ерадикації Нр на перебіг ГЕРХ, що підкріплено результатами численних досліджень. Як показав нещодавно проведений метааналіз, у пацієнтів з ГЕРХ ерадикація Нр не впливає на тяжкість захворювання і частоту розвитку рецидивів.

Таким чином, слід зазначити, що кислотно-пептичний фактор є незалежним чинником виникнення ГЕРХ, і його ефективне усунення шляхом блокування секреції хлористоводневої кислоти сприятиме нормалізації стану слизової оболонки стравоходу. З огляду на це актуальним є використання блокаторів Н⁺/К⁺-АТФази, зокрема рабепразолу, в лікуванні таких хворих.

У клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова нами було проведено дослідження щодо антирефлюксної ефективності Баролу (рабепразолу) під час лікування хворих на ГЕРХ.

У дослідженні взяли участь 13 пацієнтів з ГЕРХ (6 чоловіків та 7 жінок). Середній вік хворих становив 44,1±4,7 року, зріст – 169,7±2,0 см, маса тіла – 70,4±4,5 кг. Діагноз ГЕРХ базувався на даних клінічної картини та результатах фіброезофагогастродуоденоскопії і добового езофаго-рН-моніторингу.

Після встановлення діагнозу всім пацієнтам призначали Барол у дозі 0,02 г 2 рази на добу за 30 хв до їди.

Добовий езофаго-рН-моніторинг виконували амбулаторно, що наближало хворих до звичайних умов їх життя і надавало можливість більш повно вивчити антирефлюксну ефективність Баролу.

Таким чином, усім учасникам дослідження було проведено два добові езофаго-рН-моніторинги (рис. 4, 5): І (до призначення фармакотерапії) – з метою діагностики ГЕРХ; ІІ (на 4-6-ту добу лікування Баролом) – для контролю ефективності антирефлюксної дії препарату.

Оцінку результатів добового езофаго-рН-моніторингу виконували за такими параметрами: визначення загальної кількості кислотних (внутрішньошлунковий рН <4) і лужних (внутрішньошлунковий рН >7) гастро-езофагеальних рефлюксів; визначення кількості таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв; сумарна оцінка відсотка вимірювань внутрішньошлункового рН <4 і >7 від загальної кількості вимірювань. Дані добового езофаго-рН-моніторингу вивчали за добу, денний (07:00-22:00) і нічний (22:00-07:00) періоди.

Під час аналізу результатів добового езофаго-рН-моніторингу хворих на ГЕРХ у динаміці лікування Баролом у дозі 0,02 г 2 рази на добу встановлено його високу антирефлюксну ефективність щодо кислотних гастро-езофагеальних рефлюксів.

Якщо до початку лікування хворих на ГЕРХ (рис. 4, 5) загальна кількість кислотних гастро-езофагеальних рефлюксів становила 74,7±14,5, кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв – 4,3±1,13 за добу, то на 4-6-ту добу прийому Баролу загальна кількість кислотних гастро-езофагеальних рефлюксів становила 17,8±8,1 (p<0,001), а кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв – 1,23±0,5 (p<0,05).

Барол достовірно (p<0,01) зменшував відсоток часу із внутрішньошлунковим рН <4. Якщо до початку лікування у хворих на ГЕРХ відсоток часу із внутрішньошлунковим рН <4 становив 7,4±1,63%, то на 4-6-ту добу лікування Баролом – 2,4±1,4%.

Продовження на стор. 50.

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.В. Заїка, д.м.н., кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Роль рабепразолу в успішній антихелікобактерній та кислотосупресивній терапії у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 47.

Езофагогастроуденальний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг

Дата: 31.01.2008 р. Час: початок — 09:32

ПІБ: Б.А.В. N 001390

Дата народження: 11.05.1956 р. Стать: ч Зріст: 178 см Маса тіла: 98 кг

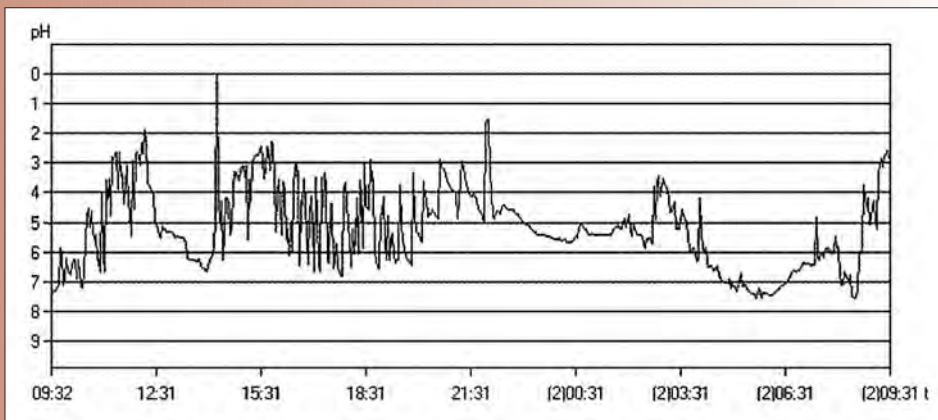
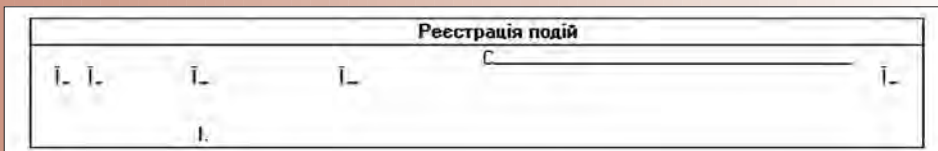
Локус: oesophagus

Реєстрація — глибина: 35 см

період: 8 с; кількість: 10798; тривалість: 23 год 59 хв 44 с

Вихідні дані та події: д-з: ГЕРХ неерозивна форма (ГДС 29.01.08); Нр+ (дыхательный уреазный тест 31.01.08) / Без ліків

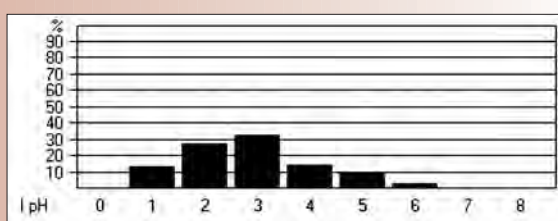
рН-грама
Інтервал 09:32 – (2)09:31, кількість реєстрацій 10790



Аналіз рН-грами (W рН - 4,00)

рН	min	max	Δ	V _i	nW ^{↑*}	n1W ^{↑**}	X	σ	m _x	Me	Mo
	1,56	8,24	6,68	0,003	97	12	5,60	1,68	0,02	5,60	5,44

I рН	n	%
8 (0,86-0,99)	0	0,00
7 (1,00-1,99)	46	0,43
6 (2,00-2,99)	286	2,65
5 (3,00-3,99)	1001	9,28
4 (4,00-4,99)	1521	14,10
3 (5,00-5,99)	3490	32,34
2 (6,00-6,99)	2961	27,44
1 (7,00-7,99)	1472	13,64
0 (8,00-8,50)	13	0,12



Висновок основний: Ацидність 7 мінімальна

nW^{↑*} — загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів;
n1W^{↑**} — кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів тривалістю понад 5 хв.

Рис. 4. Добова езофаго-рН-грама хворого Б.А.В. з діагнозом ГЕРХ до початку лікування препаратом Барол

Езофагогастроуденальний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг

Дата: 04.02.2008 р. Час: початок — 09:19

ПІБ: Б.А.В. N 001390

Дата народження: 11.05.1956 р. Стать: ч Зріст: 178 см Маса тіла: 98 кг

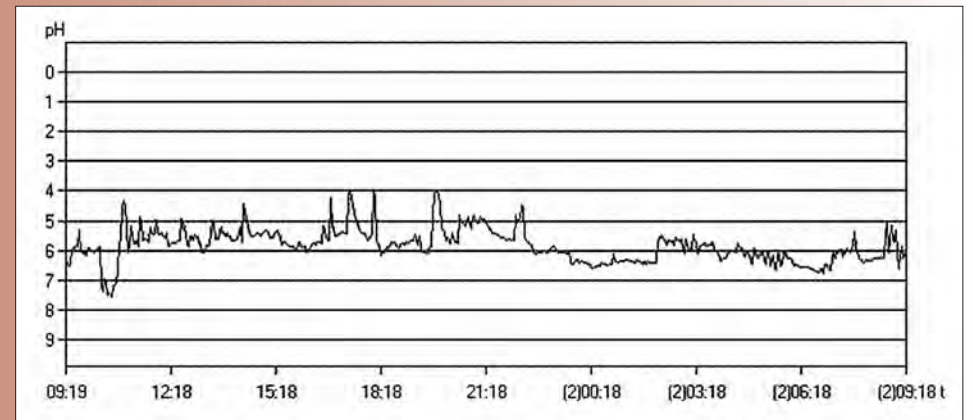
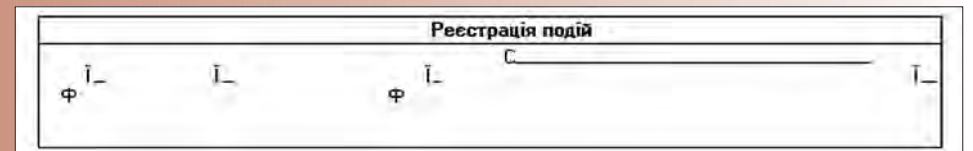
Локус: oesophagus

Реєстрація — глибина: 35 см

період: 8 с; кількість: 10962; тривалість: 24 год 21 хв 36 с

Вихідні дані та події: Барол 20 мг 2 р/добу о 10:20, 19:00 з 01.02.08/д-з: ГЕРХ, неерозивна форма (ГДС 29.01.08); Нр+ (дыхательный уреазный тест 31.01.08)

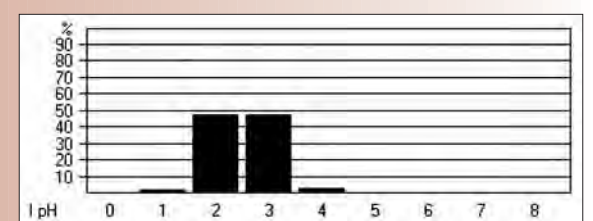
рН-грама
Інтервал 09:19 – (2)09:18, кількість реєстрацій 10800



Аналіз рН-грами (W рН - 4,00)

рН	min	max	Δ	V _i	nW ^{↑*}	n1W ^{↑**}	X	σ	m _x	Me	Mo
	3,96	7,76	3,80	0,000	4	0	5,97	1,79	0,02	5,96	6,12

I рН	n	%
8 (0,86-0,99)	0	0,00
7 (1,00-1,99)	0	0,00
6 (2,00-2,99)	0	0,00
5 (3,00-3,99)	2	0,02
4 (4,00-4,99)	319	2,95
3 (5,00-5,99)	5127	47,47
2 (6,00-6,99)	5117	47,38
1 (7,00-7,99)	235	2,18
0 (8,00-8,50)	0	0,00



Висновок основний: Ацидність 5 мінімальна

nW^{↑*} — загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів;
n1W^{↑**} — кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів тривалістю понад 5 хв.

Рис. 5. Добова езофаго-рН-грама хворого Б.А.В. з діагнозом ГЕРХ на 4-ту добу лікування препаратом Барол у дозі 0,02 г 2 рази на добу

Слід зазначити, що Барол, маючи виражену антирефлюксну дію на кислотні гастроєзофагеальні рефлюкси, не призводив до збільшення кількості лужних гастроєзофагеальних рефлюксів. До початку лікування у хворих на ГЕРХ загальна кількість лужних гастроєзофагеальних рефлюксів становила $92 \pm 26,5$ за добу; кількість лужних гастроєзофагеальних рефлюксів тривалістю понад 5 хв — $8,53 \pm 3,63$; на 4-6-ту добу прийому Баролу загальна кількість лужних гастроєзофагеальних рефлюксів становила $58,7 \pm 15,8$ ($p > 0,05$), а кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв — $7,6 \pm 2,4$ ($p > 0,05$).

Додатковий аналіз денного періоду продемонстрував, що на тлі застосування Баролу на 4-6-ту добу лікування достовірно зменшувалася як загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів ($p < 0,001$), так і кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв ($p < 0,05$). Зокрема, якщо до початку лікування загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів становила $48,6 \pm 10$, а кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв — $3,2 \pm 0,64$, то на 4-6-ту добу лікування Баролом — $11 \pm 4,6$ та $1,26 \pm 0,6$ відповідно.

Крім того, достовірно ($p < 0,05$) зменшувався відсоток часу із внутрішньостравохідним рН < 4 . Якщо до початку лікування у хворих на ГЕРХ відсоток часу із внутрішньо-

стравохідним рН < 4 становив $8,6 \pm 2,0\%$, то на 4-6-ту добу лікування Баролом — $3,2 \pm 1,4\%$.

За нічний період на 4-6-ту добу лікування Баролом достовірно зменшувалася кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів ($p < 0,01$), кількість таких гастроєзофагеальних рефлюксів тривалістю понад 5 хв ($p < 0,01$), а також відсоток часу із внутрішньостравохідним рН < 4 ($p < 0,01$).

Загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів за нічний період до початку лікування становила $11,8 \pm 4,2$, кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв — $1,2 \pm 0,3$; відсоток часу із внутрішньостравохідним рН < 4 — $5,8 \pm 1,3$; на 4-6-ту добу прийому Баролу загальна кількість таких рефлюксів становила $2,5 \pm 1,3$; кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв — $0,26 \pm 0,1$; відсоток часу із внутрішньостравохідним рН < 4 — $1,5 \pm 1,3\%$.

Таким чином, підсумовуючи можливості використання рабепразолу в схемі антихелікобактерної фармакотерапії та лікування пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями, можна дійти таких висновків.

1. Рабепразол (Барол) відповідає критеріям ефективності проведення як кислотосупресивної, так і антихелікобактерної фармакотерапії у пацієнтів із пептичними гастродуоденальними захворюваннями.
2. Під час фармакотерапії рабепразолом (Баролом) у дозі 0,02 г 2 рази на добу був відсутній феномен «нічного кислотного прориву» у пацієнтів із пептичними пілородуоденальними захворюваннями.
3. Використання рабепразолу як компонента антихелікобактерної терапії сприяло досягненню достатнього рівня ерадикації *Helicobacter pylori* (89,7%), що відповідає сучасним вимогам міжнародних консенсусів щодо лікування захворювань, асоційованих з *Helicobacter pylori*.
4. Рабепразол (Барол) є високоефективним препаратом з групи блокаторів H^+/K^+ -АТФази, який має достатню антирефлюксну дію у хворих на ГЕРХ як у денний, так і в нічний період, що дозволяє використовувати його у пацієнтів з нічними кислотними гастроєзофагеальними рефлюксами, особливо за наявності кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів тривалістю понад 5 хв.

Список літератури знаходиться в редакції.

Пробиотики и антибиотик-ассоциированная диарея: вместе навсегда?

В настоящее время пробиотические препараты, обладающие относительно неплохой доказательной базой, прочно вошли в клиническую практику. К тому же в последние годы сфера применения пробиотиков значительно расширилась: живые микроорганизмы применяются в терапии и гастроэнтерологии, пульмонологии и оториноларингологии, неонатологии и педиатрии, акушерстве и гинекологии, хирургии и урологии. Самым распространенным поводом для назначения пробиотика является профилактика антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Сейчас уже трудно себе представить ситуацию, когда при назначении какого-либо антибактериального препарата врач не посоветует пациенту принимать пробиотик. Что касается того, какие пробиотические штаммы целесообразно применять в той или иной клинической ситуации, врачи *a posteriori* считают, что пробиотики всегда будут использоваться для профилактики ААД. Кажется, ничто не сможет разлучить пару «пробиотик-ААД». Так ли это? Обратимся к современным данным доказательной медицины и попытаемся найти ответ на этот вопрос.

Верь опыту

В последние годы все больше врачей предпочитают полагаться на данные доказательной медицины и использовать в своей практике препараты, эффективность которых доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Однако порой не ясно, результатам каких РКИ можно доверять, ведь иногда они противоречат друг другу. Например, в течение трех последних лет было проведено большое количество РКИ, рассматривавших эффективность различных пробиотических штаммов при ААД. В подавляющем большинстве случаев результаты РКИ чрезвычайно оптимистичны, лишь в небольшом проценте случаев целесообразность назначения пробиотиков оценивается сдержанно и крайне редко констатируется полное фиаско живых микроорганизмов в профилактике и лечении ААД.

В качестве яркого примера очень высокой оценки применения пробиотиков при ААД можно привести работу S. Wong и соавт. (2014). В этом РКИ приняли участие больные с повреждением спинного мозга, которые нуждались в назначении антибиотика (n=164, средний возраст 50,1±17,8 года). Проводя рандомизацию пациентов, исследователи рекомендовали одним больным (n=76) одновременно с антибактериальным препаратом принимать пробиотик (6,5×10⁹ живых *Lactobacillus casei*, штамм Shirota, один раз в сутки на протяжении 7 дней), а другим участникам назначали антибиотик без сопутствующей пробиотической поддержки (n=82). Оказалось, что распространенность ААД была значительно ниже у пациентов, получавших *L. casei*, по сравнению с группой отсутствия приема пробиотика (17,1 vs 54,9%; p<0,001). Исследователи подчеркнули интересный факт: ААД чаще страдали больные, имевшие недостаточную массу тела (64,1 vs 33,3%; p<0,01) или принимавшие ингибиторы протонной помпы (38,4% vs 12,1%; p=0,022). Перечислив независимые факторы риска развития ААД, S. Wong и соавт. подчеркнули, что отсутствие пробиотической поддержки (отношение рисков 8,46) может спровоцировать появление ААД.

C.P. Selinger и соавт. (2013) не смогли дать однозначную оценку целесообразности профилактического применения пробиотика VSL#3. Сравнив частоту возникновения ААД у больных, получавших этот пробиотический препарат (n=117), с аналогичным показателем у пациентов, принимавших плацебо (n=112), исследователи оказались перед дилеммой: констатировать эффективность пробиотика или сделать нейтральный вывод? Ведь по данным анализа intention-to-treat (ИТТ — статистического анализа данных всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата или плацебо), межгрупповые различия были недостоверными (4,3% в основной группе vs 8,9% в группе плацебо; p=0,19). И только по данным анализа *per*

protocol (PP — статистического анализа данных пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом), распространенность ААД была достоверно меньше у лиц, получавших пробиотик (0% в основной группе vs 11,4% в группе плацебо; p=0,006). В итоге авторы сделали выбор в пользу PP-анализа и заявили, что «VSL#3 предупреждает развитие ААД».

Отрицательные результаты при применении *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) получили P. Pozzoni и соавт. (2012). Рекомендовав 7-дневный прием *S. boulardii* или плацебо 275 пожилым пациентам (средний возраст 79,2±9,8 года), исследователи диагностировали ААД у 13,3% больных, получавших плацебо, и 15,1% пациентов, принимавших пробиотик (ОР 1,16). Кроме того, ученые выявили 5 случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CD-АД), из них — 2 (2,0%) в группе плацебо и 3 (2,8%) в группе пробиотика (ОР 1,49). Проанализировав показатели смертности в обеих группах, авторы исследования также не выявили статистически значимых различий (12,7% в основной группе vs 15,6% в группе плацебо; p=0,60). Основываясь на полученных данных, P. Pozzoni и соавт. констатировали, что пробиотические штаммы *S. boulardii* не эффективны в профилактике CD-АД у пожилых пациентов.

Пробиотики, ААД и пульмонология

Подобные разногласия были зафиксированы и в РКИ, исследовавших эффективность пробиотиков в профилактике ААД у пульмонологических больных. Так, в небольшом пилотном исследовании, выполненном L. Cimperman и соавт. (2011), была подтверждена целесообразность применения пробиотических штаммов. К этому выводу исследователи пришли, сравнив распространенность ААД у больных с различной пульмонологической патологией (пневмония, абсцесс легкого, хроническое обструктивное заболевание легких, бронхит), принимавших антибактериальные препараты. При проведении антибиотикотерапии пациентам рекомендовали дополнительно принимать пробиотик (n=13; *Lactobacillus reuteri*, штамм ATCC 55730) или плацебо (n=10) на протяжении 4 нед. Оказалось, что пациенты, принимавшие *L. reuteri*, реже страдали от ААД, чем больные, получавшие плацебо (соответственно 7,7 vs 50%; p=0,02).

Однако есть и работы, в которых были получены отрицательные результаты. Например, H.J. Song и соавт. (2010), отобрав 214 пациентов с различными инфекциями дыхательных путей и рандомизировав их для приема лактобацилл (n=103) или плацебо (n=111) на протяжении 14 дней, не смогли доказать преимущество использования живых микроорганизмов в профилактике ААД: эта патология была диагностирована у 3,9% больных, получавших пробиотик, и у 7,2% пациентов, принимавших плацебо (p=0,44).

Эффективность профилактики ААД с помощью пробиотиков исследовалась также и в педиатрической популяции. Например, Y.J. Zheng и соавт. (2012) установили, что применение комбинированного пробиотика, содержащего 5×10⁹ КОЕ *Clostridium butyricum* и *Bifidobacterium*, позволяет снизить риск ААД у детей на 53,6% (ОР 0,419; p=0,008). К такому выводу исследователи пришли, обследовав популяцию детей, больных пневмонией, в возрасте от 3 мес до 3 лет (n=372). Частота развития ААД у пациентов, получавших пробиотик (n=193), была значительно ниже, чем у больных, принимавших плацебо (n=179): 7,8% vs 16,8% соответственно, p<0,05.

В другом РКИ, проведенном также с участием детей, были получены интересные данные (L.S. Shan и соавт., 2013). На протяжении 1-й фазы исследования всем детям внутривенно вводили антибактериальные препараты по поводу острого инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (n=333). Детей рандомизировали для проведения монотерапии антибиотиком (группа В; n=166) либо для комбинированного назначения антибактериального препарата и пробиотика (группа А; 500 мг/сут *S. boulardii*, n=167) на протяжении 2 нед. Пациентов из группы В, у которых развился диарейный синдром в течение 2-недельного курса антибиотикотерапии или 2 нед спустя, дополнительно рандомизировали для проведения пероральной регидратационной терапии (группа В2) или для приема *S. boulardii* одновременно с регидратационными препаратами (группа В1). Оказалось, что распространенность диареи у детей, получавших пробиотик, была значительно ниже, чем в группе сравнения (7,9 vs 29,2%; ОР 0,27), а прием *S. boulardii* уменьшал риск развития ААД (4,3 vs 19,4%; ОР 0,22). У 42 детей, вошедших в состав группы В, развился диарейный синдром. Назначение им *S. boulardii* на протяжении 5 дней позволило уменьшить частоту опорожнения кишечника (p<0,05) и увеличить темпы выздоровления (91,3% в группе В1 vs 21,1% в группе В2; p<0,001). Средняя продолжительность диареи в группе В1 была короче, чем в группе сравнения (2,31±0,95 vs 8,96±1,07 дней; p<0,01). По мнению L.S. Shan, назначение *S. boulardii* детям, получающим внутривенные антибиотики, является эффективным методом профилактики ААД.

Статистика знает все: от метаанализа к рекомендациям

Некоторую ясность в вопрос целесообразности применения пробиотиков для профилактики ААД смогла внести такая наука, как статистика. Небольшой размер индивидуальных исследований и противоречивые результаты РКИ послужили поводом для проведения углубленного статистического анализа с использованием метаанализов. Среди ряда таких публикаций

следует особо выделить работу G. Micklefield и соавт. (2014), в которой изучалась эффективность *S. boulardii* в профилактике ААД. Отобрав результаты 17 РКИ, отвечавших условиям включения в метаанализ, немецкие ученые установили, что эффективность пробиотика колебалась от 43,7 до 87,3% (данные 14 РКИ, n=4627). Метаанализ 5 РКИ с общим количеством пациентов 1076 человек продемонстрировал достоверное уменьшение риска развития ААД при применении *S. boulardii* с 17,2 до 6,7%. Метаанализ 4 РКИ, в которых пробиотик использовался при проведении эрадикации геликобактерий (n=1215), зафиксировал снижение вероятности ААД с 12,2 до 5,6%. Основываясь на полученных данных, G. Micklefield и соавт. рекомендуют использовать *S. boulardii* для профилактики ААД.

Проводя углубленный статистический анализ, другие исследователи не стали оценивать эффективность отдельных видов пробиотических бактерий, а анализировали целесообразность применения пробиотиков как таковых. Подобный подход использовали R. Pattani и соавт. (2013). В метаанализ, выполненный этими исследователями, вошли результаты 16 РКИ, при этом 4 РКИ были высокого качества, 5 РКИ — среднего, а 7 РКИ — низкого качества. Обобщенный анализ результатов указанных РКИ показал, что прием пробиотиков позволяет снизить риск как ААД (ОР 0,61), так и CD-АД (ОР 0,37). Показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для получения одного благоприятного исхода) для ААД был равен 11, а для CD-АД — 14. При проведении подгруппового анализа исследователи отметили, что наиболее значимое снижение указанных показателей имело место в хорошо спланированных исследованиях, в РКИ с длительным периодом наблюдения (не менее 4 нед), в исследованиях с комбинированной конечной точкой (ААД + CD-АД), а также в РКИ, в которых применялись только лактобациллы.

В одном из самых крупных метаанализов, посвященных проблеме профилактики ААД, пробиотики получили весьма высокую оценку. Проанализировав результаты 34 РКИ с общим количеством пациентов 4138 человек, E.J. Videlock и соавт. (2012) установили, что суммарное ОР развития ААД при приеме пробиотика было гораздо ниже, чем при применении плацебо (ОР 0,53; NNT 8).

Суммируя все имеющиеся данные доказательной медицины, представители Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) в 2011 г. опубликовали Глобальное руководство «Пробиотики и пребиотики», где перечислили показания для назначения пробиотиков, указали вид и дозировку пробиотических штаммов (таблица), доказавших свою эффективность в профилактике ААД (F. Guarner и соавт., 2011).

Мнение экспертов Кокрановского сотрудничества

Эксперты Кокрановского сотрудничества, работы которых являются международным стандартом независимой оценки использования научных доказательств, также

Продолжение на стр. 52.

Пробиотики и антибиотик-ассоциированная диарея: вместе навсегда?

Продолжение. Начало на стр. 51.

Таблица. Научно-обоснованные показания для назначения пробиотиков взрослым (WGO, 2011)			
Показание	Пробиотический штамм	Доза	Уровень доказательств
Профилактика ААД	<i>E. faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ КОЕ, 2 раза в сутки	1b
	<i>S. boulardii</i>	1 г или 4×10 ⁹ КОЕ в сутки	
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ -10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	
	<i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в сутки	
	<i>Bacillus clausii</i>	2×10 ⁹ спор, 3 раза в сутки	
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5×10 ¹⁰ КОЕ, 1-2 раза в сутки	2b
Профилактика CD-АД	<i>L. rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ КОЕ каждого штамма, 1 раз в сутки	
	<i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в сутки	
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	2×10 ¹⁰ КОЕ каждого штамма, 1 раз в сутки	
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5×10 ⁹ КОЕ, 1-2 раза в сутки	
	<i>S. boulardii</i>	2-3×10 ⁹ на протяжении 28 дней	

уделили пристальное внимание этой проблеме. Большую известность в медицинском научном мире получили результаты мета-анализа, в котором исследовалась целесообразность профилактики ААД с помощью пробиотиков в педиатрической популяции (B.C. Johnston и соавт., 2011). В этот систематический обзор вошли результаты 16 РКИ с общим количеством пациентов 3432 человек. Эксперты Кокрановского сотрудничества отметили, что в РКИ использовались самые различные пробиотические штаммы: *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacilli*, *Lactococcus*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* и *Streptococcus*. При этом в 9 РКИ использовался препарат, содержащий один пробиотический штамм, в 4 РКИ применялась комбинация двух пробиотиков, в 2 РКИ назначали многокомпонентные пробиотические препараты, содержащие от трех до десяти штаммов бактерий. Эксперты установили, что распространенность ААД при приеме пробиотика была ниже, чем в контрольной группе (9% vs 18%; n=2874; ОР 0,52). Однако, по данным ИТТ-анализа, это превосходство не было статистически значимым, так как 60% детей, получавших пробиотик, и 20% детей, принимавших плацебо, выбыли из исследований на протяжении периода наблюдения. Значительно увеличив размер анализируемой выборки (n=3392), эксперты все равно получили похожие данные: распространенность ААД в группе пробиотика была меньшей, чем в контрольной группе (16% vs 18%; ОР 0,81). Проводя анализ гетерогенности исследований, ученые отметили интересный факт: оказалось, что высокие дозы пробиотиков (>5 млн КОЕ/сут) более эффективны в профилактике ААД, чем низкие (<5 млн КОЕ/сут; p=0,010). По данным РКИ, в которых применялись высокие дозы пробиотиков, распространенность ААД в основной группе составила всего 8%, а в контрольной группе — 22% (n=1474; ОР 0,40). В этих РКИ значение показателя NNT для предотвращения 1 случая диареи было достаточно высоким: он равнялся 7. При анализе результатов РКИ, в которых использовались низкие дозы пробиотика, выявленные межгрупповые различия были несколько ниже: распространенность ААД при применении пробиотика составила 8%, а в контрольной группе возросла до 11% (n=1382; ОР 0,80). «Несмотря на применение различных пробиотических штаммов, использование разнообразных схем и длительности их применения, а также разнородное качество самих РКИ, суммарный статистический анализ свидетельствует о протекторном эффекте пробиотиков

в отношении ААД», — отметили эксперты Кокрановского сотрудничества.

В 2012 г. корифеи Кокрановского сотрудничества представили результаты крупнейшего метаанализа, отбор РКИ для которого осуществляли два независимых эксперта (S. Hempel и соавт., 2012). В этот метаанализ вошли результаты 82 РКИ, в которых для профилактики или лечения ААД использовались разнообразные пробиотические штаммы (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*). Ученые подчеркнули, что в большинстве РКИ применялись лактобациллы в виде монотерапии или в комбинации с другими видами микроорганизмов. Объединенные результаты 63 РКИ с общим количеством пациентов 11 811 человек продемонстрировали достоверную взаимосвязь между приемом пробиотиков и уменьшением риска ААД (ОР 0,58; p<0,001). Показатель NNT был равен 13. В то же время из-за значительной гетерогенности объединенных результатов РКИ и недостаточности доказательств ученые не смогли определить, изменяется ли указанная взаимосвязь в зависимости от популяции, характеристики использованного антибиотика или вида назначенного пробиотического препарата. Констатируя, что применение пробиотиков приводит к снижению частоты ААД, эксперты Кокрановского сотрудничества указали на необходимость проведения хорошо спланированных исследований для уточнения, какие именно пробиотики обладают наибольшей эффективностью, и установления категории пациентов, нуждающихся в назначении пробиотиков для профилактики ААД при проведении антибиотикотерапии.

Еще один Кокрановский систематический обзор и метаанализ, выполненный под руководством J.Z. Goldenberg (2013), подтвердил эффективность пробиотиков в профилактике CD-АД у детей и взрослых. Отобрав 1871 РКИ, авторы включили в метаанализ результаты только 31 исследования с общим количеством пациентов 4492 человека. Анализ данных пациентов, завершивших исследование, продемонстрировал, что применение пробиотиков позволяет уменьшить риск CD-АД на 64% (данные 23 РКИ, n=4213). Распространенность CD-АД в группе пробиотика составила 2,0%, тогда как в группе плацебо или отсутствия лечения этот показатель был равен 5,5% (ОР 0,36). Несмотря на ряд выявленных недостатков, эксперты Кокрановского сотрудничества считают пробиотические штаммы эффективными в профилактике CD-АД.

Ахиллесова пята пробиотиков

Среди множества вышеописанных преимуществ пробиотиков у этих препаратов есть все же своя ахиллесова пята. В последние годы в медицинской прессе все чаще стали появляться публикации, рассматривающие безопасность пробиотиков и нежелательные реакции, возникающие при их применении. Известно, что побочные эффекты (метеоризм и дискомфорт в области живота) при применении пробиотиков развиваются достаточно редко, при этом они быстро и легко купируются. В то же время прием пробиотических штаммов может осложниться развитием пробиотик-ассоциированной бактериемии и фунгемии. В 2014 г. красочное описание подобного клинического случая представили турецкие ученые во главе с Z. Eren (2014). 88-летняя женщина поступила в стационар с жалобами на боли в левом бедре, гипотензию и спутанность сознания. В анамнезе жизни у этой пациентки имелись указания на артериальную гипертензию, хроническую почечную недостаточность, протезирование левого коленного сустава, рецидивирующие инфекции мочеполового тракта. Больная была госпитализирована в отделение интенсивной терапии с диагнозом «уропсепсис», где ей назначили меропенем (500 мг 2 раза в сутки) и линезолид (600 мг 1 раз в сутки). В образцах мочи выделены штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, продуцирующие бета-лактамазу. На третий день антибиотикотерапии моча пациентки стала стерильной, а на четвертый день у больной развилась диарея, при этом тест на наличие токсина A/B *Clostridium difficile* был отрицательный. С целью купирования CD-АД пациентке был назначен пробиотик, содержащий подвид *S. cerevisiae* — *S. boulardii* (250 мг 2 раза в сутки). На второй день приема пробиотика уровень СРБ повысился с 23,2 мг/л до 100 мг/л без сопутствующей лихорадки, а в гемокультуре были обнаружены *S. cerevisiae*. После коррекции терапевтических назначений врачи смогли нормализовать состояние пациентки, снизить уровень СРБ и сыровоточного креатинина до 9,1 мг/л и 1,2 мг/дл соответственно. Анализируя эту клиническую ситуацию, исследователи пришли к выводу, что фунгемия была обусловлена транслокацией из тонкого кишечника (ученые исключили вероятность контаминации центрального венозного катетера, так как пациентка принимала капсулы пробиотика, не вскрывая их). К предрасполагающим факторам ААД Z. Eren и соавт. отнесли старческий возраст пациентки и тяжелое течение основного заболевания.

Еще один случай развития *S. boulardii*-ассоциированной фунгемии описали немецкие ученые (J. Thygesen и соавт., 2012). У 79-летней женщины, страдавшей ревматоидным артритом и перенесшей резекцию толстого кишечника, течение постоперационного периода осложнилось развитием CD-АД. По этому поводу ей были назначены метронидазол, ванкомицин и пробиотик, содержащий штаммы *S. boulardii*. На 13-й день терапии у больной диагностирована фунгемия, вызванная *S. boulardii*. Врачи вынуждены были немедленно отменить пробиотик и использовать амфотерицин В для лечения фунгемии.

E.F. Zein и соавт. (2008) стали свидетелями пробиотик-ассоциированной септицемии у 54-летней женщины, больной сахарным диабетом 2 типа. Этот прецедент примечателен тем, что пациентка самостоятельно приняла решение о необходимости

приема пробиотика для купирования являвшейся диспепсии. Больная приобрела и на протяжении 2 нед принимала многокомпонентный пробиотический препарат, основанными составляющими которого были лактобактерии. Через 2 нед пациентка поступила в стационар с жалобами на повышенные температуры до 40°C, тошноту, рвоту, головные боли. При бактериологическом обследовании в гемокультуре у нее выявлена *Lactobacillus rhamnosus*, чувствительная к пенициллину. Французским врачам удалось стабилизировать состояние пациентки и купировать явления септицемии при помощи амоксициллина.

К сожалению, описанные случаи далеко не полностью отражают все имеющиеся в мировой литературе данные о тяжелых осложнениях, развивающихся при приеме пробиотиков. Известны также случаи возникновения септического эндокардита и абсцесса печени при приеме лактобацилл и LGG соответственно. Проанализировав все доступные источники, описывавшие случаи пробиотик-ассоциированной бактериемии и фунгемии, R.J. Boyle и соавт. (2006) сформулировали концепцию идентификации лиц, имеющих большие и малые факторы риска возникновения этого осложнения. К большим факторам риска ученые отнесли иммуносупрессию (включая опухолевые процессы и общее истощение при тяжелых изнуряющих заболеваниях) и недоношенность у новорожденных; к малым — установку центрального венозного катетера, ухудшение функционирования эпителиального барьера тонкого кишечника (например, при диарее), клапанные пороки сердца (только для пробиотических штаммов *Lactobacillus*), введение пробиотиков через еюностому. Ученые рекомендуют с осторожностью назначать пробиотики пациентам, имеющим хотя бы один большой или ≥1 малого фактора риска. По данным N. Williams и соавт. (2010), чрезвычайно высокий риск развития пробиотик-ассоциированного сепсиса имеют тяжелобольные пациенты с выраженным иммунодефицитом и установленным центральным венозным катетером. В то же время S.P. Borriello и соавт. (2003) считают, что риск развития бактериемии при употреблении пробиотических штаммов лактобацилл чрезвычайно мал: меньше 1 случая на 1 млн потребителей, а риск развития фунгемии при приеме *S. boulardii* составляет всего 1 случай на 5,6 млн потребителей (K.D. Kagra и соавт., 2007).

Еще один «недостаток» пробиотиков зафиксировали M.G. Besselink и соавт. (2008). Немецкие ученые получили совершенно неожиданные данные, анализируя результаты многоцентрового РКИ, в котором исследовалась эффективность профилактического назначения пробиотиков больным с прогнозируемым тяжелым течением острого панкреатита. Первоначально ничто не предвещало каких-либо осложнений, все было буднично и рутинно. В спокойном рабочем порядке в исследование включали пациентов, у которых ожидалось тяжелое течение острого панкреатита (значение шкалы APACHE II ≥8 баллов, шкалы Imrie ≥3 баллов или уровень СРБ >159 мг/л). Также обычно, в течение 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания, больных рандомизировали для приема плацебо (n=145) или многокомпонентного пробиотика (n=153) 2 раза в сутки на протяжении 28 дней. В качестве первичной конечной точки в этом РКИ выступали инфекционные осложнения (инфицированный панкреонекроз,

бактериемия, пневмония, уросепсис или инфицированный асцит), развившиеся на протяжении 90 дней от момента включения в исследование. На этом привычная для исследователей обыденность закончилась. Полученные результаты повергли ученых в шок: оказалось, что назначение пробиотика не только не уменьшало риска инфекционных осложнений, но и привело к возрастанию риска летального исхода. Вот какие данные были опубликованы в известном и авторитетном журнале *Lancet*: инфекционные осложнения чаще развивались у лиц, принимавших пробиотик, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (соответственно, 30% vs 28%; ОР 1,06). В группе пробиотика исследователи зафиксировали 24 (16%) летальных исхода, а в группе плацебо – 9 (6%) смертей (ОР 2,53). У 9 пациентов, вошедших в состав основной группы, диагностировали ишемию тонкого кишечника (в 8 случаях с фатальным исходом), тогда как в группе плацебо не было зафиксировано ни одного подобного случая ($p=0,004$). Резюмируя полученные данные, M.G. Besselink и соавт. рекомендуют отказаться от рутинного назначения пробиотиков больным острым панкреатитом, у которых прогнозируется тяжелое течение заболевания.

Еще одно РКИ преподнесло неприятный сюрприз своим создателям. Дизайн многоцентрового двойного слепого параллельно-группового исследования PLACIDE был тщательно продуман и спланирован в соответствии с рекомендациями экспертов Кокрановского сотрудничества (S.J. Allen и соавт., 2013). Самое широкомасштабное исследование в области изучения пробиотических штаммов продемонстрировало весьма неожиданные результаты, удивившие как своих создателей, так и представителей практической медицины. Нацеленное на сбор доказательств клинической эффективности высоких доз многокомпонентного пробиотика и определения соотношения «затраты/эффективность» при применении этого препарата в профилактике ААД и CD-АД, исследование PLACIDE было проведено в популяции пациентов старше 65 лет. В исследовании приняли участие больные, получавшие ≥ 1 антибактериального препарата (перорально или парентерально) и имевшие большую вероятность появления побочных эффектов при применении антибиотиков. Одной из отличительных особенностей PLACIDE является достаточно большой объем выборки: исследователи скринировали 17 420 пациентов и включили в исследование 2981 (17,1%) человек. Пациентов рандомизировали для приема пробиотика ($n=1493$; 50,1%) или плацебо ($n=1488$; 49,9%). Пробиотик представлял собой вегетарианскую капсулу, содержащую порошок из 6×10^{10} живых лиофилизированных бактерий: двух штаммов *L. acidophilus* (штамм 60 и 21; 3×10^{10} КОЕ) и двух штаммов бифидобактерий (*B. bifidum* и *B. Lactis*; 3×10^{10} КОЕ). Пробиотический препарат назначали по 1 капсуле в сутки и рекомендовали его принимать вместе с едой, между приемами антибактериальных препаратов, на протяжении 21 дня. Оказалось, что применение многокомпонентного пробиотика не влияло на такую первичную конечную точку, как распространенность ААД (включая CD-АД): этот показатель был сопоставим у лиц, принимавших пробиотик (159/1470; 10,8%) и плацебо (153/1471; 10,4%; ОР 1,04; $p=0,71$). При этом CD-АД была нехарактерной причиной ААД и имела место в 12/1470 (0,8%) случаях в группе пробиотика и в 17/1471 (1,2%) случаев в группе плацебо (ОР 0,71; $p=0,35$). Вторичные конечные точки, такие как длительность и тяжесть диареи, выраженность гастроинтестинальных

симптомов, количество серьезных нежелательных явлений, качество жизни, также не отличались между двумя группами. Более того, анализ «затраты-эффективность» не подтвердил превосходства пробиотика над плацебо. Стоимость оказания общей медицинской помощи одному пациенту в группе пробиотика существенно не отличалась от таковой в группе плацебо. Прием пробиотика не влиял на стоимость стационарного лечения, длительность пребывания в стационаре, стоимость лечения диареи или антибиотикотерапии. К 8-й неделе лечения качество жизни у пациентов, получавших пробиотик, возросло на 0,01 QALY по сравнению с группой плацебо, однако выявленные различия были статистически недостоверными. Коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) при приеме пробиотика через 1 год составил 22 701 фунтов стерлингов на 1 QALY (количество сохраненных лет качественной жизни). Таким образом, исследователи не получили доказательств эффективности приема пробиотиков при профилактике ААД. Несмотря на то что имела место тенденция к снижению CD-АД в группе пробиотика, применение пробиотических штаммов не приносило пользы пожилым пациентам, получавшим антибактериальные препараты.

Результаты исследования PLACIDE вызвали большой резонанс в медицинском сообществе. Одни ученые предлагают пересмотреть существующие рекомендации для назначения пробиотиков, другие, указывая на недостатки исследования (низкое этническое разнообразие пациентов и неохотное участие больных в исследовании из-за нежелания принимать дополнительный препарат), настаивают на проведении других широкомасштабных исследований. Пожалуй, самое оригинальное мнение высказал доктор медицины Nick Daneman (2013) из Университета Торонто (Канада): «PLACIDE — это самое крупное и самое безжалостное отрицательное исследование эффективности пробиотиков при ААД. Мы должны судить, смогут ли его результаты опрокинуть чашу весов со всей имеющейся доказательной базой пробиотиков. В то же время лактобациллы и бифидобактерии — это всего лишь два вида из огромного множества непатогенных бактерий, и мы должны решать, смогут ли они нарушить баланс различных экосистем кишечника». N. Daneman также подчеркнул, что результаты исследования PLACIDE, обладающего наивысшим, I уровнем доказательств, ставят под сомнение экономическую эффективность пробиотиков.

Зерно сомнения

Сомнения о целесообразности применения пробиотиков для профилактики ААД высказывают и авторы исследований, в которых с этой целью использовались другие препараты. Например, S. Rodriguez и соавт. (2014) предлагают применять метронидазол для профилактики CD-АД. К такому выводу исследователи пришли, выполнив ретроспективный когортный анализ 12 026 историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в одном из крупных американских госпиталей. Отбрав участников с высоким риском развития CD-АД (возраст ≥ 55 лет, прием антибактериальных – пиперациллин-тазобактам или ципрофлоксацин – и кислотосупрессивных – ингибиторы протонной помпы или блокаторы гистаминовых рецепторов – препаратов), ученые разделили больных на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым по разным причинам назначали метронидазол до применения антибиотиков широкого спектра действия

(n=811), а вторую группу составили больные, не принимавшие этот противомикробный препарат до проведения антибиотикотерапии (n=11215). Оказалось, что при приеме метронидазола распространенность CD-АД была гораздо ниже, чем при отсутствии назначения данного препарата: 1,4% (n=11) vs 6,5% (n=728) соответственно. Прием этого противомикробного препарата способствовал 80% снижению CD-АД (ОР 0,21; p<0,001).

Эксперты Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) также сомневаются в способности пробиотиков предупреждать развитие CD-АД (Surawicz С.М. и соавт., 2013). В практическом руководстве «Диагностика, лечение и профилактика инфекции *Clostridium difficile*» (2013) они отмечают: «Несмотря на имеющиеся доказательства о способности двух пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *S. boulardii*) снижать распространенность ААД, в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих эффективность пробиотиков в профилактике CD-АД».

Масло в огонь сомнений добавила и статья американского профессора D. Johnson (2014) под названием «Пробиотики: помощь или вред при ААД?». В этой публикации D. Johnson призывает практикующих врачей не спешить с назначением пробиотиков: «Не торопитесь рутинно назначать пробиотики пациентам, которым вы назначили антибактериальный препарат.. Мы торопимся творить добро. Давайте остановимся и спросим себя, а не делаем ли мы зло. Несмотря на повсеместное использование пробиотиков, они могут и не быть правильным советом для пациентов».

Подводя итоги

В настоящее время сложилась достаточно противоречивая ситуация в отношении применения пробиотических препаратов. Одни ведущие ученые, руководствуясь данными доказательной медицины, поддерживают либеральное назначение пробиотических штаммов в соответствии с действующими рекомендациями. Другие авторитетные эксперты, учитывая данные недавно завершенных РКИ, рекомендуют отказаться от рутинного применения пробиотиков. Противники повсеместного использования пробиотиков подчеркивают, что следует относиться крайне осторожно к назначению этих препаратов пациентам с сопутствующим иммунодефицитом и недоношенным детям. Что же делать практикующему врачу? К какому лагерю примкнуть: продолжать активно использовать пробиотики или более взвешенно подходить к их назначению? Может быть, следует отказаться от применения пробиотиков и использовать другие препараты (метронидазол, ванкомицин или толевамер) для профилактики CD-АД? Ответы на все эти вопросы сокрыты в будущем, и только результаты новых РКИ, систематических обзоров и обновленных рекомендаций смогут подсказать, быть ли вместе паре «пробиотик-ААД» или ей суждено распасться?

Литература

1. Wong S. A *Lactobacillus casei* Shirota probiotic drink reduces antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: a randomised controlled trial // *Br J Nutr.* 2014 Feb; 111 (4): 672-8. doi: 10.1017/S0007114513002973. Epub 2013 Sep 18.
2. Selinger C.P. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial // *J Hosp Infect.* 2013 Jun; 84 (2): 159-65. doi: 10.1016/j.jhin.2013.02.019. Epub 2013 Apr 22.
3. Pozzoni P. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Gastroenterol.* 2012 Jun; 107 (6): 922-31. doi: 10.1038/ajg.2012.56. Epub 2012 Apr 3.

4. Guilleumard E. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial // *Br J Nutr*. 2010 Jan; 103 (1): 58-68.
5. Cimperman L. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults // *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct; 45 (9): 785-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.
6. Fujita R. Decreased duration of acute upper respiratory tract infections with daily intake of fermented milk: a multicenter, double-blinded, randomized comparative study in users of day care facilities for the elderly population // *Am J Infect Control*. 2013 Dec; 41 (12): 1231-5. doi: 10.1016/j.ajic.2013.04.005. Epub 2013 Jul 23.
7. Smith T.J. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG® and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections // *Br J Nutr*. 2013 Jun; 109 (11): 1999-2007. doi: 10.1017/S0007114512004138. Epub 2012 Oct 1.
8. Song H.J. Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study // *J Korean Med Sci*. 2010 Dec; 25 (12): 1784-91. doi: 10.3346/jkms.2010.25.12.1784. Epub 2010 Nov 24.
9. Kumpu M. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur J Clin Nutr*. 2012 Sep; 66 (9): 1020-3. doi: 10.1038/ejcn.2012.62. Epub 2012 Jun 13.
10. Zheng Y.J. Investigating Group for Prevention of AAD in Children with Pneumonia by *Clostridium Butyricum* and *Bifidobacterium*. [Multicenter, randomized, controlled clinical trial on preventing antibiotic-associated diarrhea in children with pneumonia using the live *Clostridium butyricum* and *Bifidobacterium* combined Powder]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012 Oct; 50 (10): 732-6.
11. Shan L.S. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections // *Benef Microbes*. 2013 Dec 1; 4 (4): 329-34. doi: 10.3920/BM2013.0008.
12. Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea // *MMW Fortschr Med*. 2014 Apr 17; 156 Suppl 1: 8-22.
13. Pattani R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium* difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // *Open Med*. 2013 May 28; 7 (2): e56-67. eCollection 2013.
14. Videlock E.J. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun; 35 (12): 1355-69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x. Epub 2012 Apr 24.
15. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. Francisco Guarner. 2011. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/usersfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf
16. Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9; (11): CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub3.
17. Hempel S. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2012 May 9; 307 (18): 1959-69. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
18. Goldenberg J.Z. Probiotics for the prevention of *Clostridium* difficile-associated diarrhea in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31; 5: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
19. N. T. Williams. Probiotics // *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67 (6): 449-458.
20. Boyle R.J, Robins-Browne R.M., Tang M.L. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? // *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-64.
21. Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W. et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria // *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 775-80.
22. Karpa K.D. Probiotics for *Clostridium* difficile diarrhea: putting it into perspective // *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 1284-7.
23. Eren Z. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient following probiotic treatment // *Mikrobiyol Bul*. 2014 Apr; 48 (2): 351-5.
24. Thygesen J.B. *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probiotic // *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr.06.2011.4412
25. Zein E.F. Septicémie à *Lactobacillus rhamnosus* chez une patiente diabétique pregnant un traitement probiotique // *Ann Biol Clin* 2008; 66 (2) : 195-8.
26. Besselink M.G. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2008 Feb 23; 371 (9613): 651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. Epub 2008 Feb 14.
27. Allen S.J. A high-dose preparation of lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated and *Clostridium* difficile diarrhoea in older people admitted to hospital: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel arm trial (PLACIDE) // *Health Technol Assess*. 2013 Dec; 17(57): 1-140. doi: 10.3310/hta17570.
28. Daneman N. A probiotic trial: tipping the balance of evidence? // *The Lancet*, Vol. 382, Issue 9900. P. 1228-1230, 2013 Oct 12.
29. Rodriguez S., Hernandez M.B., Tarchini G. et al. Risk of *Clostridium* difficile infection in hospitalized patients receiving metronidazole for a non-C difficile infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar 27.
30. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium* difficile infections // *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 478-498.
31. David A. Johnson. Probiotics: Help or Harm in Antibiotic-Associated Diarrhea? // *Medscape Gastroenterology* > Disclosures September 10, 2014.

Подготовила **Лада Матвеева**



В.І. Десятерик, д.м.н., професор, В.В. Шаповалюк, к.м.н., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Історичні аспекти та сучасні підходи до лікувальної тактики гострого панкреатиту

Гострий панкреатит – одне з найбільш поширених захворювань гастроінтестинального тракту, яке призводить до значних емоційних, фізичних та економічних втрат. За статистичними даними, у США в 2009 р. гострий панкреатит посів основне місце серед захворювань органів шлунково-кишкового тракту, а на його лікування з бюджету було виділено близько 2,6 млн доларів США [1]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, проведених з 1993 по 2003 р., виявлено зростання рівня захворюваності на гострий панкреатит із 40 до 73,4 випадку на 100 тис. населення [2].

У 70-80-х рр. минулого століття серед медичної спільноти помітно зростає інтерес до проблеми гострого панкреатиту. Причина полягала у суттєвому збільшенні захворюваності на гострий панкреатит, особливо його деструктивні форми. За статистичними даними тих років, гострий панкреатит у невідкладній хірургії посідав третє місце після гострого апендициту і гострого холециститу. Провідні фахівці вказували на збільшення частоти розвитку деструктивних форм гострого панкреатиту до 24,3-32,4% [3].

На той час існували різні типи класифікацій гострого панкреатиту. Деякі автори віддавали перевагу етіологічному фактору і поділяли панкреатити на інфекційні та неінфекційні. Інші (А.Н. Бакулев, В.В. Виноградов, 1952; С.В. Лобачов, 1953) в основу класифікації поклали морфологічні зміни у parenхімі підшлункової залози. В.М. Гускіна (1972) вважала, що основою розвитку деструктивних процесів у підшлунковій залозі є етапність перебігу змін від гострого набряку до некрозу. В.В. Чаплинський і А.І. Гнатишак (1972) пропонували класифікації, що ґрунтувалися на клініко-анатомічних проявах гострого панкреатиту. Цей самий принцип покладено і в основу класифікації В.І. Філіна (1975), який виділяв: 1) гострий панкреатит у фазі набряку (серозний, серозно-геморагічний, або геморагічний); 2) гострий панкреатит у фазі некрозу (з геморагічним компонентом або без нього); 3) гострий панкреатит у фазі секвестрації. Крім того, автор виділяв 3 ступені інтоксикації: легкий, середній і тяжкий, з огляду на колір шкіри, пульс, рівень артеріального тиску, залишковий азот, активність трипсину та ліпази. В.С. Савельєв (1978) поділяв гострі панкреатити на набрякову форму, геморагічний і жировий панкреонекроз [3].

На той час переважали клінічні та лабораторні методи обстеження хворих. Велику увагу приділяли визначенню амілази крові та сечі. Серед методів інструментального обстеження переважно використовували оглядову рентгеноскопію черевної порожнини для диференційної діагностики гострого панкреатиту з перфоративною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, а також диференційної діагностики з гострою кишковою непрохідністю. Для диференційної діагностики гострого панкреатиту та інфаркту міокарда проводили ЕКГ. Утім, частота діагностичних помилок коливалася в межах від 52% на долікарняному етапі до 17% в умовах хірургічного відділення (дані по м. Дніпропетровську, 80-ті рр. минулого століття) [3].

Згодом почали з'являтися роботи, які описували результати впровадження нових інформативних методів діагностики, – діагностичної лапароскопії та ангіографії. В цей час у діагностичний алгоритм впроваджуються достовірні і орієнтовні лапароскопічні симптоми гострого панкреатиту, що дає змогу суттєво покращити діагностику насамперед деструктивних форм [4].

З огляду на різноманітність клінічних проявів зазначеного захворювання розрізняють інтоксикаційний, інфарктоподібний, ілеусний та абдомінальний варіанти клінічного перебігу гострого панкреатиту. Цю класифікацію було опубліковано в монографії І.С. Білого, В.І. Десятерика,

Р.Ш. Вахтангішвілі «Деструктивний панкреатит» (1986), а в її основу було покладено матеріали кандидатської дисертації В.І. Десятерика (1982).

Основними завданнями консервативної терапії тоді вважали: 1) вплив на місцевий патологічний процес; 2) дезінтоксикацію, профілактику та лікування порушень мікроциркуляції та реологічних властивостей крові; 3) коригуючу та замісну терапію, профілактику ускладнень [3]. В.М. Лашевкер (1982) визначив такі завдання консервативної терапії гострого панкреатиту: 1) боротьба з болем, нормалізація нейровегетативних функцій; 2) надання спокою підшлунковій залозі; 3) відновлення об'єму циркулюючої крові, корекція водно-електролітного і вуглеводного обміну; 4) інактивація панкреатичних ферментів; 5) боротьба з інфекцією [5].

Під час лікування гострих панкреатитів широко використовували інгібітори протеаз. Медики вважали, що ефективність інгібіторів протеаз під час лікування набрякової форми панкреатиту значно вища, ніж при лікуванні деструктивного гострого панкреатиту. Проте багато авторів рекомендували введення інгібіторів протеаз і при панкреонекрозі, що сприяло зменшенню рівня інтоксикації, покращувало перебіг післяопераційного періоду [5]. Часто призначали апротинін у дозі 40-100 тис. ОД протягом 3-4 діб. Нові можливості в лікуванні гострого панкреатиту з'явилися з використанням цитостатичних препаратів, які пригнічують синтез білка, зокрема внутрішньоклітинне утворення проферментів. Крім того, у комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит застосовували 5-фторурацил. Так, під нашим наглядом перебувало понад 200 хворих із гострим панкреатитом, які отримували в комплексному лікуванні 5-фторурацил. У переважній більшості випадків спостерігалось поліпшення стану хворих після застосування цих препаратів. Із 1978 року під час лікування тяжких форм гострого панкреатиту ми почали застосовувати локальну черезшлункову гіпотермію, яку проводили за допомогою апарата АЛГ-2 радянського виробництва. Вважалося, що гіпотермія була показана при тяжкому загальному стані хворого, виражених проявах інтоксикації, появі перитонеальних симптомів. Гіпотермію виконували на першу-другу добу після госпіталізації за відсутності ефекту від інтенсивної консервативної терапії [3].

Хірургічна тактика при гострому панкреатиті неодноразово змінювалася. На початку ХХ ст. вважали, що у хворих на гострий панкреатит показано оперативне втручання, так як і при перфоративній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки чи при гострому апендициті. Висока післяопераційна летальність при гострому панкреатиті, а також певні успіхи консервативного лікування хворих з часом привели до того, що оперативного втручання з кожним роком потребувало все менше хворих. У 1980-ті рр. загальноприйнятною вважалася активно-вичікувальна тактика щодо хірургічного втручання при деструктивному панкреатиті. Переважна більшість авторів (А.А. Ширяєв, 1975; А.А. Шалімов, 1978; В.І. Філін, 1979; Л.Д. Татаренко, А.Ф. Медведенко, 1985; Di Costanzo et al., 1974; Roy, Panuat, 1977; Poncelet, 1978) показаннями

до оперативного втручання вважали: 1) сумніви у діагностиці та неможливість виключення іншого гострого хірургічного захворювання, яке потребувало б термінової операції (перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, кишкова непрохідність, гострий апендицит, деструктивний холецистит та ін.); 2) появу ознак перитоніту і відсутність ефекту від проведення консервативної терапії протягом 8-10 год. Необхідність оперативного втручання виникала при симптомах гнійного холангіту та рецидивуючій жовтяниці (А.А. Шалімов, В.І. Філін, 1971; Poncelet, 1978), при загальному тяжкому стані хворих і підозрі на геморагічні або некротичні ускладнення. Переважна більшість хірургів проводила операції в короткий термін хворим на гострий панкреатит при підозрі на захворювання жовчних шляхів (А.А. Шалімов, В.І. Філін, 1971; Poncelet, 1978).

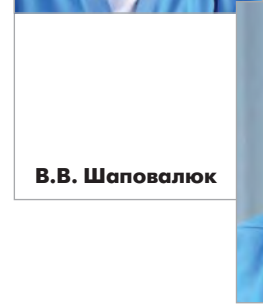
Операції при деструктивному панкреатиті поділяли на три групи:

- 1) екстрені та негайні, які виконувалися у перші дні та години захворювання;
- 2) відстрочені, які виконувалися у фазі розплавлення і секвестрації некротичних осередків підшлункової залози і заочеревинної клітковини, через 10-14 та більше днів від початку захворювання;
- 3) планові, що виконувалися у період повної ліквідації гострого запалення у підшлунковій залозі, через 4-6 тижнів від початку захворювання, після завершення повного клінічного обстеження хворого (операції виконували для профілактики рецидиву гострого панкреатиту) [3].

На той час впровадження локальної черешшлункової гіпотермії і застосування 5-фторурацилу дало змогу майже удвічі зменшити хірургічну активність у лікуванні гострого панкреатиту, що сприяло



В.І. Десятерик



В.В. Шаповалюк



зменшенню кількості випадків загальної летальності в 2 рази. Починаючи з 1985 р. лікувальну допомогу хворим з гострим панкреатитом почали надавати в міському центрі гострого панкреатиту на базі клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Ініціатором його створення, а потім і керівником був професор І.С. Білий. Вище описано наш досвід лікування гострого панкреатиту в умовах лікарні швидкої допомоги м. Дніпропетровська з 1977 по 1993 р.

Далі історія діагностики та лікування гострого панкреатиту продовжилася у м. Кривому Розі, яке у 1973 р. стало клінічною базою факультету удосконалення лікарів Дніпропетровського медичного інституту, а також в умовах спеціалізованого центру гострого панкреатиту на базі міської клінічної лікарні № 8, який почав діяти з 1994 р. Центр було започатковано за нашою ініціативою. В його становленні активну участь брав головний лікар міської клінічної лікарні № 8 В.І. Федін. На той час гострий панкреатит залишався важливою медичною та соціально-економічною проблемою. З одного боку, спостерігалось зростання рівня захворюваності, особливо серед людей працездатного віку, а з другого, – фіксувалися високі показники післяопераційної летальності, що характеризувало результати хірургічного лікування як незадовільні. За даними статистики, в Україні в 1999 р. гострий панкреатит у структурі ургентної хірургічної патології посідав, як і раніше, третє місце, поступаючись лише гострому апендициту та гострому холециститу, а за показником загальної післяопераційної летальності йому

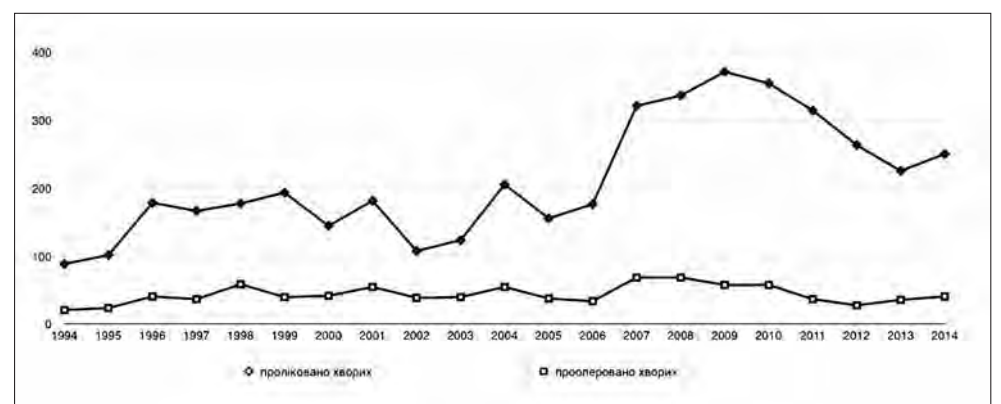


Рис. 1. Кількість пролікованих та прооперованих хворих

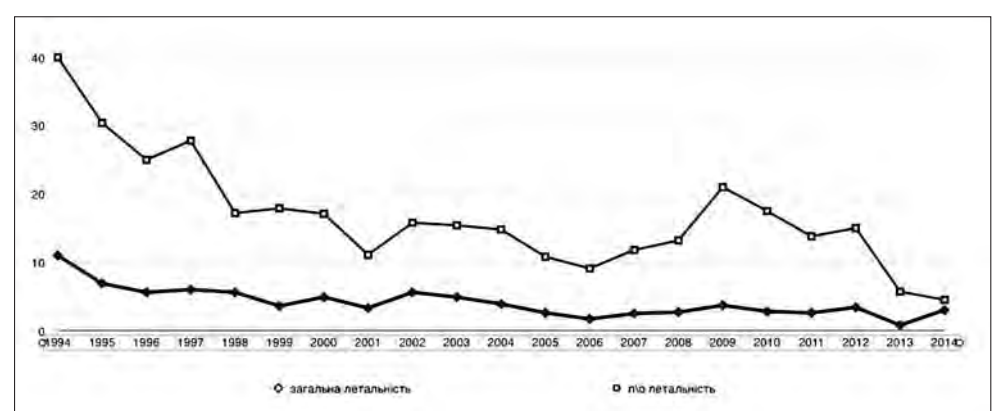


Рис. 2. Загальна та післяопераційна летальність

належало перше місце (В.Ф. Саєнко, 2000) [6]. Це пояснювалося несвоєчасним зверненням хворих за медичною допомогою, великою кількістю діагностичних помилок як на долікарняному етапі, так і в лікарні. Часто траплялися випадки недооцінки лікарем тяжкості перебігу захворювання, пізньої госпіталізації хворих до профільних хірургічних відділень, затримки із проведенням адекватних лікувальних заходів і, як наслідок, погіршення результатів хірургічного лікування. Так, у 1999 р. по Україні показник післяопераційної летальності при госпіталізації хворих на гострий панкреатит у термін понад 24 год від початку захворювання перевищував показник загальної летальності на 6% і становив 26,5% (В.Ф. Саєнко, 2000) [6]. У 97% випадків смерть була зумовлена розвитком ускладнень, які незалежно від перебігу запалення в підшлунковій залозі набували домінуючого характеру (В.С. Савельєв та співавт., 2001). Особливе місце серед таких ускладнень посідав парапанкреатит, тобто ураження клітковини заочеревинного простору навколо як підшлункової залози, так і більш віддалених ділянок. Парапанкреатит спостерігали у 84,2-100% хворих, що померли внаслідок прогресуючого гострого деструктивного панкреатиту (В.І. Філін та співавт., 1994; В.С. Земсков та співавт., 1998; Р.В. Ващетко та співавт., 2000).

Завдяки впровадженню сучасних науково-технічних досягнень за останні 10-15 років покращилися результати хірургічного лікування гострого деструктивного панкреатиту, майже втричі зменшився рівень післяопераційної летальності. Особливою проблемою в панкреатології залишаються гнійно-некротичні ускладнення гострого панкреатиту, які в більшості випадків є головною причиною летальних наслідків (Ю.Г. Бойко та співавт., 1998; В.А. Сипливий та співавт., 1999). Летальність серед хворих цієї групи найвища і коливається у межах від 33,3 до 88,3% (В.Н. Старосек та співавт., 2000).

Наведемо основні показники роботи спеціалізованого центру з лікування гострого панкреатиту та як вони змінювалися за 20 років роботи центру на базі міської клінічної лікарні № 8 м. Кривого Рогу, яка є клінічною базою нашої кафедри. Всього було проліковано 4178 хворих, із яких 860 потребували хірургічного втручання (рис. 1). На початку роботи центру післяопераційна летальність становила 25-30%, загальна коливалася в межах 6% (рис. 2).

Починаючи з 1997 року до лікувальної схеми було внесено октреотид, синтетичний аналог соматотропного гормону, який сприяв значному зниженню секреторної активності шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, зменшував кровонаповнення черевного басейну. Одночасно із впровадженням октреотиду на фармацевтичному ринку з'явився перший представник карбапенемів — імipенем/циластатин. Таке суттєве доповнення лікувальної схеми гострого панкреатиту на тлі накопиченого нами досвіду дало можливість починаючи з 1998 року суттєво зменшити кількість летальних випадків після операції.

На початку роботи центру переважала активна хірургічна тактика. Відпрацьовувалися методи своєчасної діагностики поширення запального процесу на парапанкреатичну клітковину. Було розроблено та впроваджено класифікацію парапанкреатитів, розроблено нові методи їх лікування. За матеріалами наших наукових досліджень асистент О.В. Котов успішно захистив кандидатську дисертацію «Хірургічне лікування гострого деструктивного панкреатиту, ускладненого парапанкреатитом» (м. Дніпропетровськ, 2002 р.).

Водночас велику увагу приділяли післяопераційному перебігу хвороби, ранній діагностиці післяопераційних ускладнень та їх активному хірургічному лікуванню — релапаротомії. Матеріал знайшов відображення в кандидатській дисертації асистента В.В. Шаповалюка «Повторні оперативні втручання при деструктивному панкреатиті» (м. Київ, 2002 р.). Із накопиченням досвіду ранні втручання почали використовувати помітно менше (рис. 3).

Хворих, які страждали на деструктивний панкреатит, обов'язково направляли у відділення інтенсивної терапії та реанімації. Реаніматологи набували відповідного досвіду лікування таких хворих. Майже обов'язковим методом лікування тяжких форм гострого панкреатиту стало виконання епідуральної пролонгованої анестезії, використання методів ентеросорбції та плазмаферезу.

Суттєва зміна лікувальної тактики відбулася в 2006 р. після опублікування даних багатоцентрового дослідження [8], зокрема щодо важливості раннього енте-

Так, змінилося ставлення до строків початку ентерального харчування у пацієнтів з гострим панкреатитом: початок такого харчування на 3-5-ту добу сприяв зменшенню кількості інфекційних

ускладнень та летальних випадків. Також змінилося ставлення до холецистектомії. Згідно з Міжнародними рекомендаціями (2001 р.) холецистектомію бажано проводити після повного купірування запального процесу в підшлунковій залозі, краще в період поточної госпіталізації. Крім того, поступово зменшили використання холецистостомії, яку в перші роки роботи спеціалізованого центру гострого панкреатиту виконували майже всім пацієнтам з біліарним панкреатитом.

Щорічна кількість пацієнтів, які звертаються за допомогою, від часу заснування центру збільшилася майже втричі, до 300-400 хворих за останні роки. Водночас оперативна активність зменшилася майже вдвічі з 22,7% у 1995 р. до 10,2% у 2012 р.

На сьогодні у лікуванні хворих на гострий панкреатит широко використовуються малоінвазивні втручання. Поряд із лапароскопією і лапароскопією у клініці застосовують діагностично-лікувальні пункції та дренування об'ємних утворень під ультразвуковим контролем.

Впровадження малоінвазивних методів дозволило зменшити операційну травму та суттєво стримати прозапальний каскад реакцій, завдяки чому рідше виникає потреба в ранньому хірургічному втручанні (рис. 4).

В окремих випадках для визначення тактики ведення пацієнтів при панкреатиті біліарного генезу використовуємо ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) та за потреби — ендоскопічну сфінктеротомію у пацієнтів з панкреатитом біліарного походження. Щороку вдосконалюється тактика лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та реанімації: розрахунок об'єму інфузійної терапії, застосування антибіотикопрофілактики, модифікація антибіотикотерапії, показання до застосування штучної вентиляції легень.

Проаналізувавши дані роботи центру та порівнявши загальні показники летальності, яка у 1995 р. становила 6,9%, бачимо, що, наприклад, у 2012 р. цей показник дорівнював 3,4%, тобто зменшився вдвічі.

Завдяки використанню у роботі накопиченого нами досвіду, впровадженню сучасних наукових розробок, науковим дослідженням показники післяопераційної летальності з 30-40% у перші роки роботи центру зменшилися до 6-14% за останні роки.

Узагальнюючи наведені дані, можна сказати, що поступова динамічна зміна лікувальної тактики згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями сприяла досягненню значних успіхів у боротьбі з такою тяжкою нозологією. Відмова від ранніх втручань, парадигма раннього ентерального харчування, зміщення акценту обсягу оперативних втручань у бік малоінвазивних, значні досягнення в галузі інтенсивної терапії, раціоналізація антибіотикотерапії сприяли високій якості лікування гострого панкреатиту. В основі цих змін лежить багаторічний досвід лікування великої кількості пацієнтів, постійна співпраця лікарів різних спеціалізацій, а також запровадження сучасних наукових досягнень та результатів досліджень.

Завершити екскурс в історію лікування гострого панкреатиту пропонуємо коротким оглядом сучасної тактики діагностики та лікування цієї патології за джерелами зарубіжної літератури з позиції доказової медицини.

Діагностика

Діагноз «гострий панкреатит» може бути поставлений за наявності як мінімум 2 критеріїв. Це абдомінальний біль, що відповідає захворюванню, і підвищення рівня амілази та/або ліпази крові як мінімум у 3 рази вище норми, та/або наявність ознак гострого панкреатиту на УЗД/КТ (рівень рекомендації В) [9].

Правильний діагноз гострого панкреатиту має бути встановлений у всіх пацієнтів протягом 48 год після госпіталізації (рівень рекомендації С) [10].

Етіологія гострого панкреатиту має бути визначена принаймні у 80% випадків, і не

більш ніж у 20% захворювання має бути класифіковане як ідіопатичний гострий панкреатит (рівень рекомендації В) [10].

Хоч оцінка амілази широко доступна і забезпечує прийнятну точність діагнозу, де це можливо, проте оцінка ліпази має переваги для діагностики гострого панкреатиту (рівень рекомендації А) [10].

У сумнівних випадках може використовуватися візуалізація: на відміну від УЗД, яке часто буває неінформативним, візуалізація підшлункової залози за допомогою комп'ютерної томографії забезпечує більш точні свідчення наявності або відсутності панкреатиту (рівень рекомендації С) [10].

Пацієнти, у яких зберігається органна недостатність, спостерігаються ознаки сепсису або погіршення клінічного статусу через 6-10 днів після госпіталізації, потребують проведення КТ (рівень рекомендації В) [10].

Крім того, слід визначити ступінь тяжкості за Атлантськими критеріями. Однак органні порушення, що спостерігаються протягом першого тижня та ліквідуються упродовж 48 год, не можна вважати індикатором тяжкості гострого панкреатиту (рівень рекомендації В) [10].

Початкове ведення захворювання та запобігання ускладненням

Адекватне швидке заміщення рідини є найважливішим заходом для запобігання системним ускладненням. Хоч у більшості пацієнтів хвороба не перебігатиме тяжко і вирішуватиметься спонтанно, важливо на ранньому етапі виявити пацієнтів із ризиком розвитку ускладнень. Існують дані, що рання киснева підтримка і заміщення рідини можуть сприяти розрешенню органної дисфункції, що, у свою чергу, приводить до зниження смертності. Таким чином, слід рекомендувати, щоб усі пацієнти з гострим панкреатитом отримували адекватну кисневу підтримку і заміщення рідини доти, доки не будуть ліквідовані ознаки органних порушень. Сатурацію кисню слід вимірювати безперервно, кисневу підтримку необхідно призначати так, щоб підтримати артеріальну сатурацію більш як 95%. Рідини вводять внутрішньовенно (кристалоїди або колоїди, залежно від потреби) для забезпечення діурезу >0,5 мл/кг маси тіла на 1 год. Ступінь заміщення рідини має моніторуватися частим вимірюванням центрального венозного тиску у відповідних пацієнтів. Прийнято лікувати кожного пацієнта агресивно, доки перебіг захворювання не стабілізується [10].

Агресивна інфузійна терапія необхідна всім пацієнтам, окрім хворих з кардіоваскулярними та/або нирковими коморбідними патологіями. Рання агресивна інфузійна терапія дає найбільший терапевтичний ефект у період від 12 до 24 год від початку захворювання (рівень рекомендації В) [9].

Рінгера лактат є найбільш доцільним ізотонічним кристалоїдом для проведення інфузійної терапії (рівень рекомендації В) [9].

Специфічна фармакотерапія

Не існує доведеної патогенетичної терапії для лікування гострого панкреатиту. Незважаючи на початкові позитивні результати, ефективність антипротезаз, антисекреторних агентів та протизапальних препаратів була спростована результатами великих рандомізованих досліджень [10, 12].

Використання антибіотиків

Інфікування некрозу — найтяжче місце ускладнення гострого панкреатиту, пов'язане з високою смертністю (до 40%). Існував великий інтерес до потенційного запобігання інфекції шляхом профілактичного призначення антибіотиків. Однак на підставі проведених на сьогодні досліджень не можна зробити однозначного висновку на користь доцільності антибіотикотерапії [10, 11].

Антибіотикотерапію слід призначати всім пацієнтам з екстрапанкреатичною

Продовження на стор. 56.

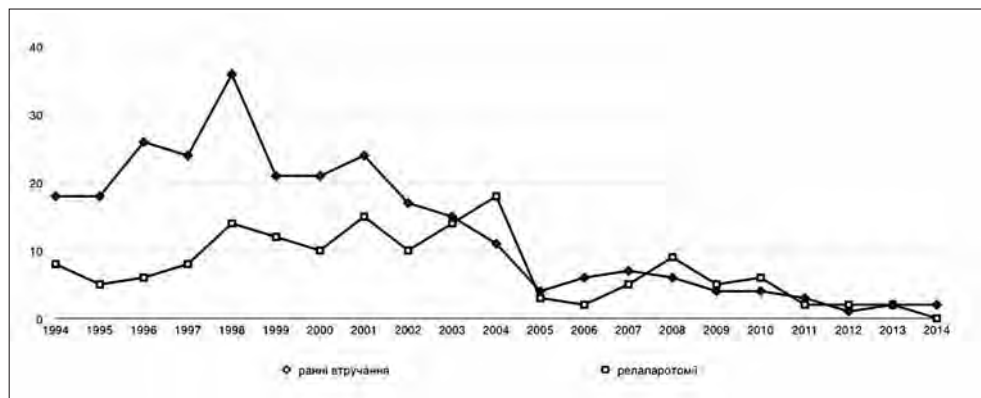


Рис. 3. Ранні та повторні хірургічні втручання

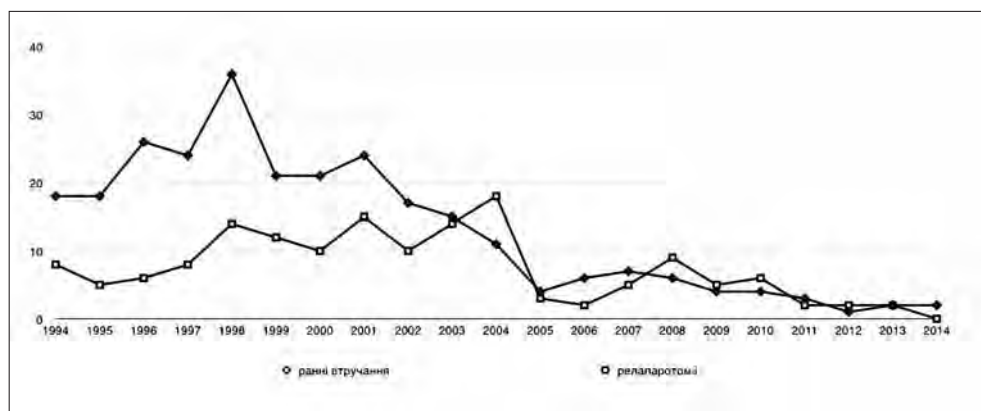


Рис. 4. Динаміка кількості ранніх хірургічних втручань залежно від частоти малоінвазивних втручань

В.І. Десятерик, д.м.н., професор, **В.В. Шаповалюк**, к.м.н.,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Історичні аспекти та сучасні підходи до лікувальної тактики гострого панкреатиту

Продовження. Початок на стор. 54.

інфекцією, такою як гострий холангіт, пневмонія, бактеріємія, інфекція сечового тракту (рівень рекомендації А) [9].

Рутинне призначення антибіотикопрофілактики не рекомендується (рівень рекомендації В) [9].

Крім того, не рекомендується призначення антибіотикотерапії у пацієнтів із неінфікованим панкреонекрозом (рівень рекомендації В) [9].

У разі якщо застосовується антибактеріальна профілактика, її потрібно проводити максимум 14 днів (рівень рекомендації В).

Нутритивна підтримка

Не існує ніякої переваги ентерального харчування при панкреатиті середнього ступеня тяжкості — такі пацієнти не потребують жодних дієтичних обмежень. У пацієнтів з тяжким перебігом хвороби звичайне харчування неможливе через нудоту. Штучне харчування може використовуватися при гострому панкреатиті для того, щоб запобігти ускладненням, або для забезпечення тривалої нутритивної підтримки. Вважається, що нутритивна підтримка допомагає зберегти функцію слизової оболонки і обмежує стимул для запальної відповіді. Ентеральне харчування є більш безпечним, ніж парентеральне, супроводжується меншою кількістю септичних ускладнень і менш дороге. За ефективністю між ними немає суттєвих відмінностей [10, 13].

Отже, якщо необхідна нутритивна підтримка, слід використовувати ентеральний шлях, якщо він не протипоказаний (рівень рекомендації А) [13].

Назогастральний шлях введення можна застосовувати, оскільки він є ефективним у 80% випадків (рівень рекомендації В).

Використання ентерального харчування може бути обмежене кишковою непрохідністю. Якщо вона збережеться протягом більш ніж п'яти днів, потрібно призначити парентеральне харчування [10].

Лікування біліарного панкреатиту

Термінова терапевтична ЕРХПГ має бути виконана пацієнтам із гострим панкреатитом з підозрюваною або доведеною жовчнокам'яною етіологією, які відповідають критеріям прогнозованого або фактичного тяжкого панкреатиту, або у випадках, коли є холангіт, жовтяниця, або доведено біліарну етіологію. Процедуру найкраще виконати протягом перших 72 год після появи болю. Всі пацієнти, що піддаються ранній ЕРХПГ при тяжкому біліарному панкреатиті, потребують ендоскопічної сфінктеротомії незалежно від того, знайдено чи ні камені у жовчний протоці (рівні рекомендації В і С) [10].

Пацієнтам з ознаками холангіту потрібно провести ендоскопічну сфінктеротомію або виконати дренування протоки стентом, щоб забезпечити розвантаження біліарної обструкції (рівень рекомендації А) [10].

Усі пацієнти з біліарним панкреатитом мають проходити радикальне лікування жовчнокам'яної хвороби протягом госпіталізації. Крім того, упродовж двох тижнів слід розробити чіткий план лікування (рівень рекомендації В) [4].

Хірургічне лікування

Пацієнти з тяжким гострим панкреатитом мають лікуватися у відділенні інтенсивної терапії з повним моніторингом та підтримкою систем (рівень рекомендації В) [13].

Пацієнтам з персистуючою симптома-тикою і панкреонекрозом більш ніж 30% об'єму, а також з меншими ділянками некрозу та клінічною підозрою на сепсис слід виконувати візуально контрольовану тонкоголовкову аспірацію, щоб отримати матеріал для культури через 7–14 діб після початку панкреатиту (рівень рекомендації В) [10].

Пацієнти з інфікованим некрозом потребують втручання для повного видалення всіх порожнин, що містять некротичний матеріал (рівень рекомендації В) [10].

Вибір хірургічної техніки для некрсеквестректомії та подальшого післяопераційного ведення залежить від індивідуальних особливостей та оцінки локального статусу (рівень рекомендації В) [10].

При виборі методу хірургічного втручання у пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом малоінвазивні втручання мають суттєву перевагу (рівень рекомендації В) [9].

Таким чином, наш багаторічний досвід і сучасні дані літератури свідчать про те, що в тактиці лікування гострого панкреатиту, особливо його деструктивних форм, постійно відбуваються суттєві зміни.

Головними тенденціями цих змін є: раннє агресивне консервативне лікування в умовах відділень інтенсивної терапії та реанімації; показання до хірургічного лікування визначаються помітно менше та пізніше; серед методів хірургічного втручання все частіше перевагу віддають малоінвазивним методам та визначенню факту інфікування панкреонекрозу; спостерігаються тенденції до більш широкого використання ендоскопічних методів вирішення протокової гіпертензії у хворих з біліарними панкреатитами.

Досвід лікування хворих на гострий панкреатит в умовах спеціалізованого центру свідчить про його перевагу.

Література

- Fagenholz P.J. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States // Fagenholz P.J., Fernandez-del C.C., Harris N.S. et al. // *Pancreas* — 2007. — № 35. — Р. 302–7.
- Yadav D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review // Yadav D. // *Pancreas*, 2006. — № 33. — Р. 323–30.
- Бельй І.С., Десятерик В.И., Вахтангшвили Р.Ш. Деструктивный панкреатит: Библиотека практического врача. — К.: Здоровье, 1986.
- Десятерик В.И. Диагностические критерии различных форм острого панкреатита. Диссертация ... к.м.н., Днепропетровск, 1982, с. 142.
- Лашевкер В.М. Острый панкреатит (клиника, диагностика, лечение). — К.: Здоров'я, 1982. — 666 с.
- Котов О.В. Хірургічне лікування гострого деструктивного панкреатиту, ускладненого паранепанкреатитом. Дисертація... к.м.н., Дніпропетровськ, 2002.
- Шаповалюк В.В. Повторні оперативні втручання при деструктивному панкреатиті. Дисертація... к.м.н., Київ, 2002.
- Besslink M.Y., De Bruin M.T., Rutter J.P., Boermeester M.A., Hofker H.S., Yooszen H.Y. // *Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis/ Dutch acute pancreatitis study group.* — Br.J. Surg., 2006, May; 93(5) 593–9.
- Tenner S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis // S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt et al. // *Am J Gastroenterol*, 2013. — № 108. — Р. 1400–1415.
- Johnson C.D. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // C.D. Johnson, R. Charnley, B. Rowlands et al. // *Gut.* — 2005. — № 54. — Р. 1–9.
- Isenmann R. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial // Isenmann R., Runzi M., Kron M. et al. // *Gastroenterology.* — 2004. — № 126. — Р. 997–1004.
- Johnson C.D. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis // Johnson C.D., Kingsnorth A.N., Imrie C.W. et al. // *Gut.* — 2001. — № 48. — Р. 62–90.
- Gupta R. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II. or = 6) // Gupta R., Patel K., Calder P.C. et al. // *Pancreatology.* — 2003. — № 3. — Р. 406–13.



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, **Н.В. Назарчук**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний

Підшлункова залоза, хронічний і трофологічна недостатність: патогенетичні та клінічні

Білково-енергетична недостатність (БЕН; трофологічна недостатність) характеризується дисбалансом між потребою організму та надходженням поживних речовин із продуктів харчування. Інтегральним показником достатності кількості спожитої та засвоєної їжі є маса тіла. Підтримання постійної маси тіла в дорослої здорової людини при збереженні її фізичної та соціальної активності свідчить про баланс між спожитою і витраченою енергією їжі. Для хворої людини важливою є не лише кількість спожитої їжі, а й засвоєння нутрієнтів [16]. Підшлункова залоза (ПЗ) виробляє за добу більше ніж 20 травних ферментів і понад 2 л секрету. При захворюваннях ПЗ ця функціональна активність знижується, унаслідок чого порушується травлення, розвивається мальдигестія, вторинна мальабсорбція і, як результат, – трофологічна недостатність [17].

Центральне місце серед різноманітних патогенетичних і клінічних проявів мальнутриції при патології ПЗ, як правило, посідає БЕН. Її причиною при захворюваннях ПЗ, у тому числі й при хронічному панкреатиті (ХП), часто є ситофобія: за вираженого больового синдрому, що посилюється після прийому їжі, пацієнти бояться їсти. Крім того, БЕН може розвиватися через неправильні дієтичні рекомендації, коли хворі майже голодують, виключаючи з раціону білки, калорійну їжу. Причиною мальнутриції є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗСН ПЗ) унаслідок ХП, а також стан після резекції ПЗ за відсутності адекватної замісної терапії [16].

Відомі такі основні види нутрієнтів: макрокомпоненти (білки, жири, вуглеводи) і мікрокомпоненти (вітаміни й хімічні елементи). При ХП дефіцит харчових речовин виникає як за екзогенним варіантом (недостатнє споживання нутрієнтів із їжею — щадне харчування внаслідок больового синдрому, нерациональне — при зловживанні алкоголем, через соціально-економічні аспекти), так і за ендогенним (порушення утилізації нутрієнтів в організмі хворого). Виникає, а за певних умов поглиблюється трофологічна недостатність, яка характеризується синдромами дефіциту енергії, білка, вітамінів, мікроелементів і електролітів [14]. Трофологічна недостатність поступово прогресує — від виснаження запасів нутрієнтів у тканинах до біохімічних і функціональних змін, які призводять до розвитку численних і складних клінічних проявів, найбільш значущими серед яких є мінеральна недостатність і гіповітамінози, анемічний синдром і остеопороз, білкова недостатність і вторинний імунodefіцит.

При ХП можна окреслити такі фактори ризику формування ендогенної трофологічної недостатності: порушення всмоктування за наявності ЗСН ПЗ [11]; спотворення харчової поведінки (найчастіше у формі алкоголізму); супутні запальні захворювання кишечника; порушення утилізації харчових речовин при панкреатогенному цукровому діабеті (ЦД); супутня дисбеталіпопротеїнемія та метаболічний синдром; підвищення потреби в харчових речовинах унаслідок вторинного імунodefіциту, під час стресових ситуацій; за наявності супутніх тяжких хронічних захворювань (серцева недостатність та ін.) [20]. Трофологічна недостатність значно обтяжує перебіг ХП [8].

Хворим на ХП притаманна ситофобія, тобто відмова від їжі через страх спровокувати або посилити больові відчуття. Такий стан більш характерний для ранніх стадій ХП, коли в клінічній картині

домінує абдомінальний біль, а функція ПЗ може бути збереженою [7]. У міру прогресування хвороби розвиваються фіброз і атрофія залози. Больові відчуття поступово послаблюються, і на перший план виходить ЗСН ПЗ, яка призводить до тяжкої мальабсорбції.

У 10–15% хворих на ХП біль відсутній — клінічно захворювання проявляється лише за умови розвитку ЗСН ПЗ. Основними клінічними ознаками екзокринної недостатності є такі: втрата маси тіла, м'язова атрофія, дефіцит вітамінів, стеаторея, метеоризм [5].

За даними багатьох експертів, ЗСН ПЗ при ХП виникає і прогресує внаслідок первинного та вторинного компонентів. За первинної ЗСН зниження внутрішньопорожнинного травлення зумовлене явищами самого ХП, коли ПЗ продукує меншу кількість ферментів. Приєднання вторинної ЗСН ПЗ при ХП спричинене різними варіантами ХП.

Зокрема, за гепатогенної (хологенної) ЗСН ПЗ порушується активація ліпази через зниження кількості жовчних кислот або асинхронізм надходження жовчі, панкреатичних ферментів і хімусу у дванадцятипалу кишку (наприклад, при гіпомоториці жовчного міхура, при холелітазі, після холецистектомії та ін.). Порушення емульгування жирів і активації панкреатичної ліпази за цих умов призводять до розвитку стеатореї.

Гастрогенна ЗСН ПЗ приєднується при гіпоацидних станах, після резекції шлунка і формується через недостатню секретинову стимуляцію ПЗ унаслідок зниження кислотоутворення та продукції гастрину, які в нормі стимулюють функціональну активність секретину й холецистокініну (панкреозиміну) [22].

При патологічних змінах у слизовій оболонці шлунка та тонкого кишечника зменшується кількість і знижується функція секретин- та панкреозимінсекретуючих клітин, що призводить до вторинного пригнічення секреції ПЗ (гіпохлорії і навіть ахлорії).

Ентерогенна компонента ЗСН ПЗ здебільшого пов'язана з бактеріальною контамінацією та ендотоксикозом, які негативно впливають на гепатоцити і панкреоцити, зумовлюючи приєднання до первинної та ентерогенної ЗСН ще й гепатогенної [22].

При супутніх судинних розладах у хворих на ХП розвиваються порушення мікроциркуляції у стінці кишки, що зумовлює посилення ЗСН ПЗ [1]. При панкреатогенному діабеті ЗСН ПЗ ускладнюється внаслідок діабетичної ангіопатії та хронічної ішемії ПЗ [9]. Крім того, інсулін бере участь у регуляції екзокринної

університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

панкреатит етіологічні, аспекти

функції ПЗ, забезпечуючи надходження амінокислот і глюкози в ацинуси та посилюючи синтез амілази панкреоцитами. Отже, при панкреатогенному ЦД цей процес порушується, ускладнюючи ЗСН ПЗ.

Деякі науковці вважають, що внаслідок вторинних змін слизової оболонки тонкої кишки у хворих із панкреатичною мальнутрицією порушується ентерогапатична циркуляція жовчних кислот. Результатом цього є формування жовчних конкрементів, тобто розвиток жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) [17].

Докладніше розглянемо процес ЗСН ПЗ при патології біліарного тракту. Серед причинних факторів ХП патологія жовчовивідних шляхів спостерігається в 35-56% випадків. У Європі ЖКХ є причиною розвитку від 30 до 50% випадків гострого панкреатиту. На ЖКХ хворіє кожна 5-та жінка і кожний 10-й чоловік на планеті. ЖКХ діагностується у чверті населення світу віком понад 60 років і в третині населення віком понад 70 років. На ЖКХ хворіє 10-15% населення Західної Європи [19].

Холестаз — це захворювання, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушення утворення або виведення жовчі, яке проявляється стеатореєю, мальабсорбцією, дефіцитом жиророзчинних вітамінів і порушенням мінералізації кісток. У результаті холестазу розвивається гепатогенна панкреатична недостатність. Найчастіше спочатку розвивається сам холестаз, а панкреатична недостатність є вже його наслідком. Через зниження участі жовчних кислот у процесі внутрішньопорожнинного травлення спостерігаються схуднення, стеаторея, виникають дискомфорт, метеоризм та біль у животі, порушується видільна функція кишечника. При холестазі внаслідок зниження надходження жовчі в дуоденальний просвіт значно зменшується рухова активність тонкої та товстої кишок, тобто настає дуоденостаз, який призводить до порушення відтоку панкреатичного секрету, внутрішньопотокової гіпертензії та до ХП і первинної панкреатичної недостатності.

При вторинних панкреатитах важливим є етіотропне лікування, яке зазвичай зводиться до оперативного усунення причини захворювання. Своєчасно виконана холецистектомія у хворих на хронічний калькулезний холецистит може вважатися профілактичним заходом, що попереджає розвиток як гострого панкреатиту, так і ХП біліарної етіології. До переліку можливих хірургічних втручань можна віднести традиційну (відкриту) чи лапароскопічну холецистектомію, оперативне усунення холедохолітазу, папілостенозу [3]. Під час оцінки клінічного перебігу та якості життя пацієнтів після різних видів холецистектомії було встановлено, що у віддаленому періоді клінічний перебіг і якість життя були достовірно кращими у хворих після лапароскопічної операції порівняно з відкритою [18].

Існує думка, що пацієнти, які перенесли холецистектомію, не потребують подальшої медикаментозної терапії, а видалення жовчного міхура автоматично усуває фактори, що сприяють розвитку



Л.С. Бабінець



Н.В. Назарчук



та прогресуванню захворювання. Проте, на жаль, це зовсім не так. За даними різних авторів, після операції скарги гастроентерологічного характеру спостерігаються у 5-40, 3-48 і навіть у 74,3% хворих.

Після холецистектомії менша частина пацієнтів (46%) повідомляє про покращення самопочуття, на відсутність змін вказують 25%, на погіршення — 29% хворих, на відновлення нападів болю в животі скаржаться близько третини пацієнтів [10]. У більшості хворих (58%) причиною скарг після холецистектомії є функціональні порушення, у 40-42% — органічні. Лише в 1,5% випадків органічні порушення є результатом операції, і тільки 0,5% хворих із постхолецистектомічним синдромом (ПХЕС) потребують повторного оперативного втручання.

У більшості прооперованих хворих поліморфізм клінічних проявів і скарг після холецистектомії, як правило, не є наслідком погіршень під час проведення операції, а зумовлений функціональними чи органічними порушеннями в біліарній зоні, що виникають після видалення жовчного міхура [4].

На неабияку увагу заслуговує патогенез ЗСН ПЗ при ПХЕС. Що ж саме відбувається в цьому випадку? Унаслідок дисфункції сфінктера Одді, яка розвивається в більшій частині хворих після холецистектомії, а також у результаті асинхронізму надходження хімусу та жовчі у дванадцятипалу кишку (за відсутності резервуара для жовчі) формується хологенна вторинна панкреатична недостатність. Крім цього, асинхронізм є причиною збільшення вмісту вільних жовчних кислот, що призводить до секреторної діареї, а далі — до ентерогенної панкреатичної недостатності. Якщо ж пацієнтові холецистектомія проведена вже на тлі довготривалого перебігу ЖКХ, то не виключена імовірність наявності вторинного біліарного цирозу і, відповідно, гепатогенної панкреатичної недостатності. Формування біліарного панкреатиту до або після холецистектомії є причиною розвитку не лише вторинної панкреатичної недостатності, а й первинної недостатності ПЗ, яка виникає внаслідок пошкодження самої паренхіми органа [6].

Випадіння фізіологічної функції жовчного міхура (концентрація жовчі в міжтравний період і викид її у дванадцятипалу кишку в процесі травлення) супроводжується порушенням пасажу жовчі в кишечник, розладами травлення, появою диспепсичних розладів (діареї, закрепи, метеоризму, симптомів дуоденогастрального рефлюксу, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби). Ці прояви виникають після холецистектомії внаслідок змін хімічного складу жовчі та її хаотичного надходження у дванадцятипалу кишку. Знижується перетравлення і всмоктування жирів та інших речовин ліпідної природи, а також бактерицидність дуоденального

вмісту, що призводить до мікробного обсіменіння дванадцятипалої кишки, зменшення темпів росту нормальної мікрофлори. Під дією мікрофлори жовчні кислоти піддаються передчасній декон'югації, що супроводжується пошкодженням слизової оболонки дванадцятипалої кишки, тонкої та товстої кишок із розвитком дуоденіту, коліту, рефлюкс-гастриту [12].

До найчастіших симптомів трофологічної недостатності у хворих на ХП належать слабкість, анорексія, схуднення, виснаження підшкірного жирового шару і м'язів, холелітаз, збільшення печінки, ахлоргідрія, діарея [11]. Можуть спостерігатися зміни на шкірі, збільшення привушних слинних залоз, анемія, остеомаліяція та остеопороз, втрата лібідо в чоловіків, аменорея у жінок [21].

Для БЕН при ХП притаманне виснаження соматичного й вісцерального пулу білка, а також запасів жиру в організмі. Встановлено, що втрата 35-40% і більше маси тіла вважається фатальною. Виснаження білка скелетних м'язів і внутрішніх органів (печінки, шлунково-кишкового тракту — ШКТ, нирок і серця) зазвичай розвивається пропорційно втраті маси тіла і в поєднанні з енергетичною недостатністю зумовлює порушення функції органів. Розлади вісцерального пулу білка призводять до зниження рівня циркулюючих протеїнів.

Достовірно встановлено гіпопротеїнемію у хворих на ХП порівняно з контрольною групою, а також підвищення вмісту α_1 - та α_2 -глобулінів, рівень яких збільшувався з прогресуванням ХП ($p < 0,05$) [3].

Ураження ШКТ проявляється атрофією слизових оболонок і втратою ворсинок тонкої кишки, що призводить до розвитку синдрому мальабсорбції. Посилюється панкреатична і тонкокишкова дисахаридна недостатність.

Відомо, що клітинні та гуморальні компоненти імунної системи характеризують вісцеральний пул білка в організмі людини і таким чином впливають на ступінь вираження трофологічних розладів та формування вторинної імунної недостатності при ХП. Тому порушення імунного статусу є фактором ускладнення клінічного перебігу і прогнозу ХП.

Серед трофологічних порушень чільне місце посідає вітамінна недостатність, зокрема вітамінів групи В, яка призводить до психічного й фізичного виснаження, зниження резистентності організму до стресових чинників, інфекційних агентів. Під час дослідження імунного статусу та показників вітамінів групи В було встановлено, що в усіх хворих на ХП наявна вторинна імунна недостатність за відносним Т-супресорним варіантом, що є свідченням не тільки імунodefіциту, а й недостатності трофологічного статусу за білковим компонентом. Виявлено гіповітаміноз тіаміну (B_1) та піридоксину (B_6) у хворих на ХП. На основі кореляційно-регресійного аналізу було встановлено взаємозалежність між явищами імунodefіциту (за показником CD3) та вітамінної недостатності (за показниками вмісту тіаміну й піридоксину) у хворих на ХП [2].

Зниження маси тіла спостерігається у багатьох пацієнтів із ХП, у частини хворих маса тіла має постійну тенденцію до зниження, що є яскравим симптомом захворювання й одним із найважливіших маркерів його прогресування [16]. Обов'язковим симптомом БЕН є також зниження маси тіла за весь період розвитку патологічного процесу. Варто підкреслити, що БЕН часто супроводжується не тільки розвитком недостатності основних харчових речовин, які надають енергію, а й дефіцитом мікронутрієнтів — вітамінів і мінеральних речовин [15].

Наявність м'якого набряку на нижніх кінцівках і в ділянці куприка може вказувати на гіпопротеїнемію чи затримку натрію у тканинах. Зміни з боку кісткової системи у хворих із дефіцитом вітаміну D проявляються остеомалією, кіфозом і потовщеннями в ділянках реберно-хрящових з'єднань. Мозаїчне витончення шкіри спостерігається в разі недостатності білка, а сухість — при дефіциті вітаміну А в раціоні.

Непереносимість жирної їжі, здуття кишечника, нестійкі випорожнення та інші симптоми диспепсії вказують на порушення кишкового перетравлення; діарея, стеаторея, рідше креаторея — на розлади всмоктування в кишечнику. Унаслідок цього з'являються симптоми мальабсорбції: схуднення, анемія, гіпопротеїнемія, дефіцит різних груп вітамінів, особливо жиророзчинних, низькі рівні в сироватці крові заліза, кальцію, протромбіну та ін.

Отже, трофологічні розлади при ХП часто визначають стан здоров'я і якість життя хворих, потребують урахування при формуванні комплексного лікування, визначають прогноз життя і працездатності.

Література

- Агапова Н.Г. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне абдоминального ишемического синдрома // Гастроентерология. Міжвидом. зб. — Вып. 36. — Д.: Журфонд., 2005. — С. 113-117.
- Бабінець Л.С. Оцінка стану імунного статусу та показників вітамінів групи В при хронічному панкреатиті / Ю.В. Коваль, О.І. Крисків // Український медичний альманах. — 2012. — № 3. — С. 7-8.
- Бабінець Л.С. Патогенетичне обґрунтування трофологічних впливів комплексної терапії хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець, І.М. Галабійська, Н.Є. Бошок, С.С. Рябоконь // Лікарська справа. — 2014. — С. 43.
- Бабінець Л.С. Патогенетичні впливи холецистектомії на формування та перебіг хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — № 1 (20). — С. 12-17.
- Бабінець Л.С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті / Ю.В. Коваль, Ю.Я. Коцаба // Вісник наукових досліджень. — 2011. — № 4. — С. 40.
- Бабінець Л.С., Назарчук Н.В. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук // Гастроентерологический журнал «Вестник клуба панкреатологов». — 2014. — № 3 (24). — С. 4-8.
- Бараков А.Г. Лечение больных хроническим панкреатитом в амбулаторно-поликлинических условиях // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 5. — С. 71-72.
- Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клин. перспективы гастроэнтер., гепатол. — 2004. — № 2. — С. 10-15.
- Буклис Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т. 16, № 6. — С. 79-86.
- Ягмур В.Б. О причинах нарушения пищеварения у больных, перенесших холецистектомию // Международный медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 65-68.
- Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 24-32.
- Звягінцева Т.Л. Захворювання жовчного міхура та жовчних шляхів. В кн.: Гастроентерологія. — К., 2007. — С. 315-335.
- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарис, 2006. — 448 с.
- Коваль Ю.В. Особливості трофологічних розладів у хворих на хронічний панкреатит // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. — 2011. — С. 21.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Синдром внешнесекреторной панкреатической недостаточности // Врачебная газета. — 2003. — № 11. — С. 19-21.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина. — 2004. — 504 с.
- Губергриц Н.Б. Трофологическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника и диагностика / Н.Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 1. — С. 16-28.
- Назарчук Н.В. Дослідження клінічного перебігу та якості життя хворих на хронічний панкреатит у віддалений період після холецистектомії / Н.В. Назарчук, Л.С. Бабінець, С.С. Рябоконь, Б.О. Мігенько // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2014. — С. 31-32.
- Філіппов Ю.О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2005. — Вып. 36. — С. 9-17.
- Христич Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / В.П. Пишак, Т.Б. Кеидзерская. — Черновцы, 2006. — С. 279.
- Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы // Клиническая медицина. — 2007. — № 2. — С. 9-14.
- Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / ed. J.E. Dominguez-Munoz. — Oxford: Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

Сьогодні хвороби печінки переважають над усіма захворюваннями органів травлення. Цю недугу реєструють у третини людей, крім того, у жінок – удвічі частіше. З огляду на важливу роль печінки в метаболізмі хімічних речовин можна стверджувати, що не існує ксенобіотиків, які за певних умов не викликали б її ураження. Численні відомості про можливу гепатотоксичну дію різних етіологічних чинників дають змогу дійти висновку, що токсичне ураження печінки – одна з важливих проблем гепатології.

Токсичний гепатит – дифузний запальний процес у печінці, зумовлений впливом промислових отрут гепатотоксичної дії у дозах, що перевищують гранично допустиму концентрацію (ГДК), який характеризується стеатозом, лімфолейкоцитарною інфільтрацією печінкових часточок і дифузним фіброзом без порушення архітекτονіки печінки.

Класифікація за МКХ-10

K71.0 Токсичне ураження печінки з холестазом.

K71.1 Токсичне ураження печінки з некрозом печінки.

K71.2 Токсичне ураження печінки з гострим гепатитом.

K71.3 Токсичне ураження печінки з хронічним персистуючим гепатитом.

K71.4 Токсичне ураження печінки з хронічним лобулярним гепатитом.

K71.5 Токсичне ураження печінки з хронічним активним гепатитом.

K71.6 Токсичне ураження печінки з гепатитом, не класифікованим в інших рубриках.

K71.7 Токсичне ураження печінки з фіброзом та цирозом печінки.

K71.8 Токсичне ураження печінки з іншими порушеннями печінки.

K71.9 Токсичне ураження печінки, не уточнене.

Клінічні синдроми при токсичних гепатитах: астеновегетативний, диспепсичний, абдомінально-больовий, синдром гепатомегалії, жовтяничний, синдром холестази, синдром портальної гіпертензії, синдром позапечінкових системних проявів, синдром ендокринних розладів, геморагічний.

Основні біохімічні показники при токсичних ураженнях печінки. Маркером токсичного ураження печінки є підвищення:

- коефіцієнта де Рітиса = АСТ/АЛТ >1,5;
- білірубину (загального, прямого та непрямого);

- активності ферментів: γ-ГТ (гамма-глутамілтрансферази), лужної фосфатази;
- холестерину, фосфоліпідів, ліпопротеїнів низької густини, жовчних кислот.

Маркерами мезенхімально-запального синдрому при токсичному гепатиті є:

- підвищення α₂- та γ-глобулінів у сироватці крові;
- підвищення ШОЕ;
- зниження вмісту в сироватці крові загального білка, альбумінів; факторів згортання крові (I, II, V, VII), протромбіну; холестерину;
- підвищення вмісту в крові аміаку, фенолів.

Морфологічні критерії

Ступінь активності хронічного гепатиту визначається тяжкістю, вираженістю і глибиною некротичного та запального процесів у печінковій тканині (гістологічний індекс Knodell – HAI).

Складові компоненти HAI:

- перипортальний некроз з наявністю мостоподібних некрозів або без них (діапазон цифрової оцінки 0-10);

- інтралобулярна дистрофія та фокальний некроз (0-4);
- портальний некроз (0-4);
- фіброз (0-4).

За активністю в крові аланінамінотрансферази ХТГ (біохімічна біопсія):

- м'яка активність – АЛТ (0,4) в крові <3 норм;

- помірна – підвищення АЛТ від 3 до 10 норм;

- висока активність – підвищення АЛТ >10 норм.

Стадії хронічного токсичного гепатиту (Desmet, 1995) за поширеністю фіброзу:

- 0 – немає ознак фіброзу;
- 1 – перипортальний фіброз;
- 2 – порто-портальні септи (>1 септи);
- 3 – портоцентральної септи (>1 септи);
- 4 – цироз печінки.

Методи та діагностичні критерії токсичного ураження печінки:

- в анамнезі – захворювання пов'язане з умовами праці (документальне підтвердження роботи в контакті з гепатотоксичними речовинами у концентраціях, що перевищують гігієнічні нормативи);

- перебіг помірного або високої активності;

- переважання цитолізу або холестази;

- АСТ>АЛТ (коефіцієнт де Рітиса >1,5);

- підвищення γ-ГТ;

- УЗД печінки виявляє гепатомегалію, вогнищеві або дифузні зміни акустичної структури паренхіми (дрібнозернисте ущільнення), дорзальне затухання УЗ-сигналу (жировий гепатоз, запальна інфільтрація та некрози паренхіми);

- радіоізотопні методи дослідження печінки – гепатографія з I-131, сканування з бенгальським рожевим, міченим Au-198;

- фібросканування печінки;

- неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки (ФіброТест, ФіброМакс, ГеноФіброТест).

Найбільш широке застосування отримали неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки (ФП). Це пов'язано з простотою їх виконання, інформативністю та достовірністю. ФіброТест та ФіброМакс – «сімейство» неінвазивних тестів, кожен з яких дозволяє оцінити активність запального процесу в тканині печінки та ступінь фіброзу/наявність цирозу, а також має додаткові можливості.

Так, при токсичних ураженнях печінки і/або жировій хворобі печінки найбільш доцільним є використання Фібромаксу, який дозволяє оцінити одночасно наявність та ступінь запального процесу, фіброзу та стеатозу чи стеатогепатиту в печінці.

Фібромакс – комплекс розрахункових показників для оцінки ступеня фіброзу, стеатозу та активності патологічного процесу в печінці, що дозволяє встановити п'ять найважливіших показників стану тканини печінки, а саме:

A. Стадія фіброзу за шкалою METAVIR (Фібро-Тест).

B. Ступінь некрозапальної активності (Акти-Тест).

C. Ступінь стеатозу (жирового переродження тканини) печінки (Стеато-Тест).

D. Діагностика неалкогольного пошкодження печінки з визначенням його активності – неалкогольний стеатогепатит (Неш-Тест).

E. Діагностика алкогольного ушкодження печінки з визначенням його активності (Аш-Тест).

Алгоритм розрахунку був розроблений у Франції та підтверджений у більш ніж 40 незалежних міжнародних дослідженнях за участю тисяч пацієнтів. Метод схвалений системами охорони здоров'я Франції, США, Канади, Великої Британії та інших країн.

Ефективність застосування Фібромаксу в якості альтернативи біопсії печінки доведено в переважній більшості клінічних ситуацій. Метод дозволяє комплексно оцінити зміни, викликані захворюванням печінки. Тест має високу чутливість і специфічність відносно фіброзу та стеатозу печінки, викликаних вірусними і/або токсичними факторами, а також іншими захворюваннями, що призводять до ураження тканини печінки (цукровий діабет, гіперліпідемія, надлишкова маса тіла тощо).

Показаннями до призначення є:

- хронічний гепатит В;
- хронічний гепатит С;
- стеатоз;
- алкогольний стеатогепатит;
- надмірна вага;
- цукровий діабет;
- гіпертонічна хвороба;
- гіперхолестеринемія;
- гіпертригліцеридемія.

Аналіз має деякі обмеження, а саме: тест не проводиться у пацієнтів, молодших 18 років, і пацієнтів із трансплантованою печінкою. На результати дослідження можуть вплинути такі фактори (дослідження має обмежене застосування або не використовується за їх наявності):

- наявність гострого гепатиту, викликаного вірусом типу А, В або Епштейна-Барр;
- наявність гострого гепатиту аутоімунної природи або медикаментозного гепатиту;
- синдром Жильбера з високою гіпербілірубінемією;
- прийом інгібіторів протеаз – індинавіру, атазанавіру, ритонавіру та ін.;
- прийом азатіоприну і рибавіріну;
- наявність хронічного гемолізу (наприклад, у пацієнтів із протезом серцевого клапана);
- жовтянка хвороба з гострим холестазом;
- гепатонекроз;
- наявність гострого інфекційного захворювання дихальної системи або нирок;
- наявність ліпідемії і/або гемолізу в отриманій сироватці (дослідження не проводиться).

Широке застосування в клінічній практиці мають ультразвукові методи дослідження стану печінки. Крім того, на сьогодні методи візуалізації печінки відіграють значну роль у діагностиці стадії захворювання. Вони дозволяють оцінити форму, розміри, структуру органа, ехогенність, однорідність тканини печінки, наявність вільної рідини в черевній порожнині, наявність об'ємних утворень, а також дають можливість виконати дослідження судин.

Результати УЗД не завжди дозволяють диференціювати морфологічні стадії хронічного захворювання печінки, особливо на ранньому етапі. При розвитку фіброзної тканини змінюються фізичні властивості печінки, збільшується її щільність і опір кровотоку. У зв'язку з цим у клінічній практиці використовують пряме визначення щільності або еластичності тканини печінки – ультразвукову еластометрію за допомогою FibroScan.

Метод дозволяє визначити наявність ФП за допомогою вібраційних імпульсів, оцінити еластичні властивості органа і темп прогресування ФП. Швидкість поширення пружних хвиль визначається еластичністю печінкової тканини в кПа.

До переваг методу слід віднести простоту, неінвазивність, низьку вартість. Сумарний обсяг тканини, що піддається дослідженню, становить у середньому близько 6 см³, що багаторазово перевищує обсяг при проведенні пункційної біопсії. Проте цього обсягу недостатньо для отримання повного уявлення про стан печінки, а термін «помилки зразка» також застосовують до зазначеного методу.

Крім «помилки зразка», у клінічній практиці існує і людський фактор – помилки, пов'язані з вибором точки дослідження, неправильне розташування датчика, що, безумовно, впливає на результати. Ці дані мають вплив на кількість як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів.

Обмеженнями для застосування еластометрії є асцит, надлишкова жирова кліткови́на та вузькі міжреберні проміжки у пацієнта. Використання еластометрії у пацієнтів з ожирінням утруднене, а часто неможливе. Це пов'язано і з особливостями поширення звукової хвилі, що генерується датчиком у жировій тканині.

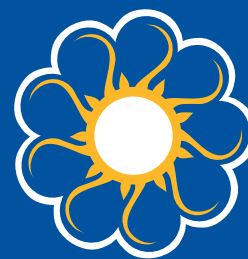
Відносним протипоказанням до застосування методу є наявність захворювання жовчовивідних шляхів, у тому числі жовтянка хвороби. Таким чином, у частини пацієнтів просто неможливо провести це дослідження. Низька чутливість еластометрії на стадіях ФП F0-F1 (до 66%) диктує необхідність застосування біопсії печінки або інших тестів з метою уточнення стадії ФП.

ФіброМакс – це досить точний метод кількісної та якісної оцінки фіброзу і некрозапальних змін у печінці на всіх стадіях незалежно від локалізації. Крім того, на відміну від біопсії пункції, ФіброМакс виключає можливість похибки за рахунок забору матеріалу з локальних ділянок печінки. Під час дослідження здійснюється математична обробка за спеціальним алгоритмом результатів аналізу крові. Програма обробки даних видає результат у вигляді відповідності або невідповідності одній зі стадій фіброзу (F0, F1, F2, F3, F4) і ступеням некрозапального процесу (A0, A1, A2, A3) за міжнародною загальноприйнятою системою METAVIR, що дозволяє лікарю легко його інтерпретувати.

Таким чином, методи дослідження стадії пошкодження печінки, а саме ФіброМакс і еластометрія печінки, не замінюють один одного і не суперечать один одному, у кожного методу є свої переваги, і в ідеалі вони доповнюють один одного, що дозволяє максимально точно визначитися зі станом тканини печінки. Це дасть змогу найбільш ефективно застосувати адекватну терапію.

Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що пошкодження печінки, у тому числі токсичного генезу, залишається досить актуальною проблемою сучасної гепатології. Дуже важливим є встановлення ступеня фіброзу, оскільки він залишається наріжним каменем хронічної патології печінки. Саме фіброз зумовлює формування цирозу печінки, тому рання діагностика й адекватне лікування фіброзу надзвичайно актуальні у наш час і є завданням майбутніх наукових досліджень.

Список літератури знаходиться в редакції.



СІНЕВО

медична лабораторія

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

**>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**



Міжнародний
контроль якості

RIQAS

INTERNATIONAL

DE

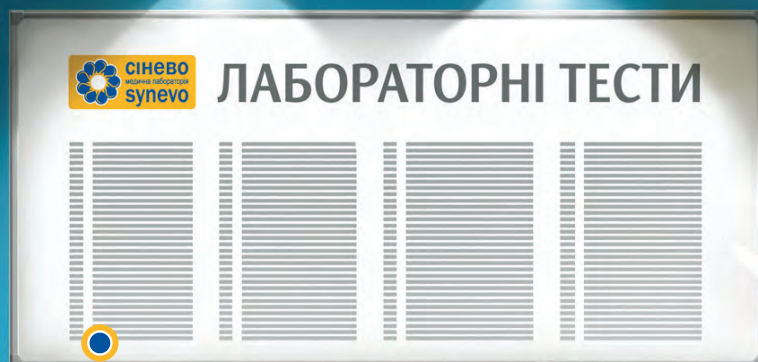
GERMANY

ISO-9001

СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1147 **ФіброТест**

1148 **ФіброМакс**

1197 **ГеноФіброТест**

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

Схвалено
FDA

ДЕКСІЛАНТ

декслансопразол

24 години

єдиний ІПП
із ДВОФАЗНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ^{1, 2}



Розширюючи можливості контролю кислотності^{1, 2, *}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ (DEXILANT®)

Діюча речовина: dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C06.

Показання. Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до групи інгібіторів протонної помпи. Дексілант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФ-ази парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. За рахунок специфічного впливу на протонну помпу декслансопразол блокує заключний етап утворення кислоти. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютикал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Hershcovici T., Jha L., Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. Ann Med 2011;1–9. 2. Vakily M., Zhang W., Wu J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Med Res Opin 2009;25(3):627–638.

ІПП — інгібітор протонної помпи, FDA (Food and Drug Administration) — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США. * Кислотність шлункового соку.



ТОВ «Такеда Україна»:
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929,
www.takeda.ua

